

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 143

TITRE DE LA THÈSE

LA DYNAMIQUE DU REMANIEMENT OSSEUX

étudiée par lecture quantitative de la biopsie osseuse

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 3 Octobre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre MEUNIER

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 5 Juin 1936

à MIRIBEL (Ain)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552601_0005

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 143

TITRE DE LA THÈSE

LA DYNAMIQUE DU REMANIEMENT OSSEUX

étudiée par lecture quantitative de la biopsie osseuse

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 3 Octobre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre MEUNIER

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 5 Juin 1936

à MIRIBEL (Ain)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J-F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
 M. J. DORCHE

Conseiller Administratif : M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - GABRIELLE - SANTY - DUCLOS -
GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY - LACROIX - DECHAUME - BANSSILLON -

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique Urologique
P. PONTUS	Physique Biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
P. P-RAVAULT	Clinique Médicale B
R. FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaires
P. CROIZAT	Clinique Médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie Galénique
H. PIGEAUD	Clinique Obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique Médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique

MM. M. DARGENT	Clinique Carcinologique
M. BERGER (1)	Physique Nucléaire Appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
C. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharma- ceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique Chirurgicale Propédeutique
L. PERROT	Chimie
JF. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Médecine Générale
J. TRAEGER (1)	Pathologie Métabolique et Rénale
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie Appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie Obstétricales
M. PLAUCHU (1)	Médecine Générale
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
X	Pathologie Chirurgicale
X	Pathologie Générale et Expérimentale

MM. FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie Infantile
BRUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie Générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREYCON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-Chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electroradiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine Générale et Thérapeutique
MORGON	O.R.L.
PAUPERT-RAVAULT	M. Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine Générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie Pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-Phtisiologie
BEL	Médecine Générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie Obstétrique
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie Générale
VILLIERS	Chirurgie Générale
LOUISOT	Chimie Biologique et Chimie des Explo- rations Fonctionnelles
COURJON	Neuro-Psychiatrie
MORNEX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie Galénique
BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
NOTTER	Gynécologie Obstétricale
DE MOURGUES G.	Chirurgie Générale
DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
DEVIC	Médecine Générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie Pathologique
MORET	Physique Biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
DE SOLLIERS	Chimie Analytique
DESPIERRES	Médecine Générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
MALLEIN	Chimie Analytique
PINET	Electro-Radiologie
COLOMB	Dermatologie
GRAS	Chimie Biologique
COLIN	Médecine Légale
FRANCOIS	Pédiatrie
LARBRE	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie Biologique
GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie Générale
JOUVET	Pathologie Expérimentale
PEYRIN	Physique Biologique
TOMMASI	Anatomie Pathologique
BUFFARD	Electro-Radiologie
LEJEUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
DE MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies Infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie Générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine Générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-Radiologie Diagnostic et Thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
MICHOULIER	Chirurgie Générale
LAMBERT	Médecine Générale
FRIES	Médecine Générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine Générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, Sérologie, Hématologie
KALB	Pneumo-Phtisiologie
SOUSTELLE	Chirurgie Générale
VIALA	Médecine Générale
VINCENT	Bactériologie, Parasitologie, Virologie
BERIRAND	Chimie Biologique
MARET	Chirurgie Générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-Radiologie

MM. SAUBIER	Chirurgie Générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-Chirurgie
GARDE	Médecine Générale
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
PERRIN A.	Médecine Générale
NORMAND	Médecine Générale
MOUNIER-KUHN A.	Chirurgie Générale
CHASSARD	Electro-Radiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine Générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur P. P.-RAVAULT

- Assesseeurs : MM. le Professeur A. GUICHARD
le Professeur G. VIGNON
le Professeur Agrégé J.L. VAUZELLE

Cette thèse est dédiée

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A Gilles, Pascal et François

A MON FRERE ET A MA SOEUR

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre P-RAVAULT

Nous eûmes la joie d'être son externe, puis son interne, et chaque visite nous apporta le magnifique exemple de sa science mêlée de sagesse, de sa vivacité mêlée de pondération, de son bon sens mêlé de finesse, en un mot de sens clinique porté à sa perfection.

Son enseignement nous a profondément marqué, et nous lui sommes très reconnaissant de la confiance qu'il nous témoigne en nous permettant de continuer à travailler sous sa bienveillante autorité pendant notre clinicat.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en présidant cette thèse, et l'assurons de notre très respectueux dévouement.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur A. GUICHARD

Tant au laboratoire d'Anatomie Pathologique que pendant notre semestre dans son service, il nous a transmis avec un élan communicatif le goût de la nosologie précise et du mot juste.

Il nous a fourni avec une grande bienveillance les moyens de ce travail, et nous voudrions qu'il nous pardonne cette discrète immixtion des mathématiques dans un domaine qu'elles avaient jusque là respecté : celui de l'anatomie pathologique.

Nous le prions de croire à notre déférente gratitude et à notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Il nous a attiré dès nos premiers stages vers la rhumatologie par la clarté et la précision de son enseignement. Son dynamisme énergique, ses qualités d'organisateur, son avenante cordialité, ont renforcé chaque jour notre détermination lors des quinze mois passés dans son service.

Il nous a inspiré ce travail, et témoigné d'une grande confiance tout au long de sa réalisation.

Nous souhaiterions ne pas le décevoir et continuer à collaborer aux travaux de l'équipe qu'il dirige.

Qu'il trouve ici le témoignage de nos sentiments reconnaissants et respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE

Au laboratoire, où il nous a accueilli avec bienveillance à ses côtés, il nous a initié avec une grande patience à l'anatomie pathologique osseuse.

Il nous a guidé avec beaucoup de sûreté dans la lecture des coupes.

Qu'il soit assuré de notre grande reconnaissance et de notre respectueuse amitié.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

Monsieur le Docteur C. OLLAGNIER

Monsieur le Docteur C. CLAVEL (in memoriam)

Monsieur le Professeur P. DELORE (in memoriam)

Monsieur le Professeur J. MATHIEU

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur P. P-RAVAULT et
Monsieur le Professeur Agrégé E. LEJEUNE

Nous admirons son immense culture médicale. Avec une amabilité souriante il nous a constamment témoigné d'une grande bienveillance et toujours conseillé avec beaucoup de sûreté.

Internat

Monsieur le Professeur H. THIERS et
Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Professeur F. TOLOT

Monsieur le Professeur A. GUICHARD

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

Sa bonté à notre égard ne s'est jamais démentie.

Monsieur le Professeur Agrégé A. GARDE

Il nous a toujours témoigné d'une grande confiance.

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur P. P-RAVAULT,
Monsieur le Professeur Agrégé E. LEJEUNE ; et
Monsieur le Professeur Agrégé M. BOUVIER

Monsieur le Professeur R. FROMENT et
Monsieur le Professeur Agrégé A. PERRIN

A NOS MAITRES AU LABORATOIRE D' ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Monsieur le Professeur A. GUICHARD

Monsieur le Professeur J. FEROLDI

Monsieur le Professeur Agrégé M. TOMMASI

Monsieur le Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE

AU Docteur H.M. FROST - Henry Ford Hospital -
DETROIT, Michigan. U.S.A.
qui a eu l'extrême amabilité de nous conseiller et de
nous fournir l'ensemble de ses publications.

AU Docteur P. BORDIER - Centre du Métabolisme Phospho-
calcique André Lichtwitz - Hopital Lariboisière - Paris.
qui a bien voulu nous recevoir et nous aider de ses
conseils.

A Madame le Docteur D. PANSU, à Messieurs les Docteurs
J. DURANT, M. MEGARD, J. MAITREPIERRE, B. CHATIN,
J.N. BERTRAND, B. GRABER qui nous ont successivement
initié à la rhumatologie.

A Mademoiselle CHIGHIZOLA et Mademoiselle LAMBERT,
techniciennes au laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Faculté, sans lesquelles ce travail n'aurait pu
être effectué.

A Mademoiselle D. CADE pour sa collaboration dévouée.

INTRODUCTION

Le squelette tire ses propriétés mécaniques en partie de la qualité de l'os qui le constitue, mais surtout de la quantité de tissu osseux participant à son architecture. Sa pathologie est avant tout quantitative et les ostéoses diffuses dont il est le siège, qu'elles soient raréfiantes ou condensantes, impliquent par leur définition même une notion de raréfaction ou de densification osseuse. Ces faits anatomiques sont connus depuis fort longtemps grâce aux constatations radiologiques, macroscopiques et microscopiques, mais ils exigent désormais un abord histologique quantitatif plus précis que les impressions subjectives d'ostéopénie ou de condensation que peut fournir l'examen simple d'une coupe osseuse isolée.

En effet, si les anémies et les polyglobulies furent reconnues avant même la pratique de la numération globulaire sur la pâleur ou l'érythrose du malade, il n'en reste pas moins que l'étude de l'érythropoïèse médullaire, de l'hémolyse, de la durée de vie des hématies ont apporté les moyens-clés de les mieux connaître. Il en est de même du tissu osseux dont l'étude quantitative est utile au diagnostic d'une ostéose donnée en précisant exactement les anomalies qu'elle comporte, mais aussi à l'étude pathogénique des ostéoses diffuses. Elle permet en effet de mesurer la quantité de tissu osseux présente à un moment donné en un point donné du squelette dans un volume donné d'os compact ou spongieux, de chiffrer l'épaisseur des corticales, d'évaluer l'importance des signes histologiques du remaniement osseux. Chacun des facteurs du remodelage osseux peut être quantifié, et cela peut permettre de reconnaître dans les ostéoses diffuses l'existence d'un déséquilibre entre les processus de résorption ostéoclastique et d'apposition ostéoblastique. Ces faits se prêtent à une expression mathématique simple, et peuvent être recoupés par des données histogénétiques cohérentes. Ils autorisent enfin des corrélations précises soit histo-radiologiques, soit histo-biologiques, soit histo-cinétiques.

Nous rappellerons d'abord longuement les données actuelles d'histophysiologie osseuse car tous les problèmes "d'histodynamique" osseuse sont étroitement liés aux données les plus récentes d'histologie et d'histochimie osseuses et ne peuvent être abordés isolément.

Nous exposerons ensuite les études quantitatives du remaniement osseux déjà effectuées avant de rapporter nos travaux personnels.

Ceux-ci ont été réalisés sur 89 prélèvements osseux provenant :

- d'une part du Service du Pr P-RAVAULT, du Pr Ag. LEJEUNE et du Pr Ag. BOUVIER à l'hôpital Edouard-Herriot.
- d'autre part du Service du Pr VIGNON à l'hôpital des Charpennes.

Les études histologiques ont été faites au laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine, sous la direction du Pr GUICHARD et avec l'aide du Pr Ag. VAUZELLE.

I^{re} partie

ETUDE HISTOLOGIQUE ET HISTOPHYSIOLOGIQUE DU TISSU OSSEUX NORMAL

A - L'ARCHITECTURE DU TISSU OSSEUX

Elle revêt deux aspects selon que l'os a ou non une structure lamellaire. Celle-ci caractérise le tissu osseux adulte et fait défaut dans l'os fibreux immature.

I - L'OS FIBREUX IMMATURE NON LAMELLAIRE

se caractérise par la disposition anarchique des volumineux faisceaux de fibres collagènes qui constituent son armature protéique. Ceux-ci sont bien visibles en lumière polarisée et sont faits de trousseaux de fibres désordonnés, se croisant en tous sens.

Ce tissu osseux fibreux constitue la majeure partie du squelette de l'embryon humain et, peu à peu remplacé par du tissu osseux lamellaire, il disparaît vers l'âge de 2 ans. Chez l'adulte il n'est retrouvé qu'en de rares points : dans l'oreille interne, les alvéoles dentaires, à l'insertion osseuse des tendons et des ligaments. Il réapparaît dans des circonstances pathologiques : cals fracturaires, néoformations osseuses.

Il contient des ostéocytes morphologiquement très proches des ostéoblastes dont ils sont issus, et est moins complètement minéralisé que le tissu osseux lamellaire.

Son intérêt histologique est en pratique assez réduit.

II - L'OS ADULTE LAMELLAIRE

est constitué de minces lamelles osseuses accolées.

1. LA STRUCTURE LAMELLAIRE est bien visible sur les coupes d'os décalcifiées ou non décalcifiées avec la plupart des colorants. Elle est plus nette cependant sur les coupes examinées en lumière polarisée où les lamelles sont alternativement brillantes et sombres, et où l'on se rend bien compte que la structure lamellaire tient aux différences de direction des fibres collagènes dans deux lamelles contigues.

Des lignes fines de coloration foncée sont visibles entre certaines couches de lamelles. Ces lignes dites "cémentantes" sont dépourvues de fibres collagènes et nous verrons plus loin qu'elles sont les témoins persistants de l'élaboration passée de l'os lamellaire.

2. L'AGENCEMENT ET LA FORME DES LAMELLES diffèrent suivant qu'elles constituent . un tissu osseux compact
. un tissu osseux spongieux.

A/ - Le tissu osseux compact, à rôle surtout mécanique, est ainsi nommé car il ne contient que de minuscules canaux invisibles à l'oeil nu. C'est l'os des corticales. Il est constitué par la juxtaposition et l'imbrication étroite d'un grand nombre d'ostéons, un ostéon représentant l'unité architecturale de l'os compact. L'ostéon est un système grossièrement cylindrique de lamelles osseuses disposées concentriquement autour d'un canal central, dit canal de Havers. Les canaux de Havers sont réunis entre eux par des canaux transversaux, appelés canaux de Volkmann et dépourvus d'entourage lamellaire concentrique.

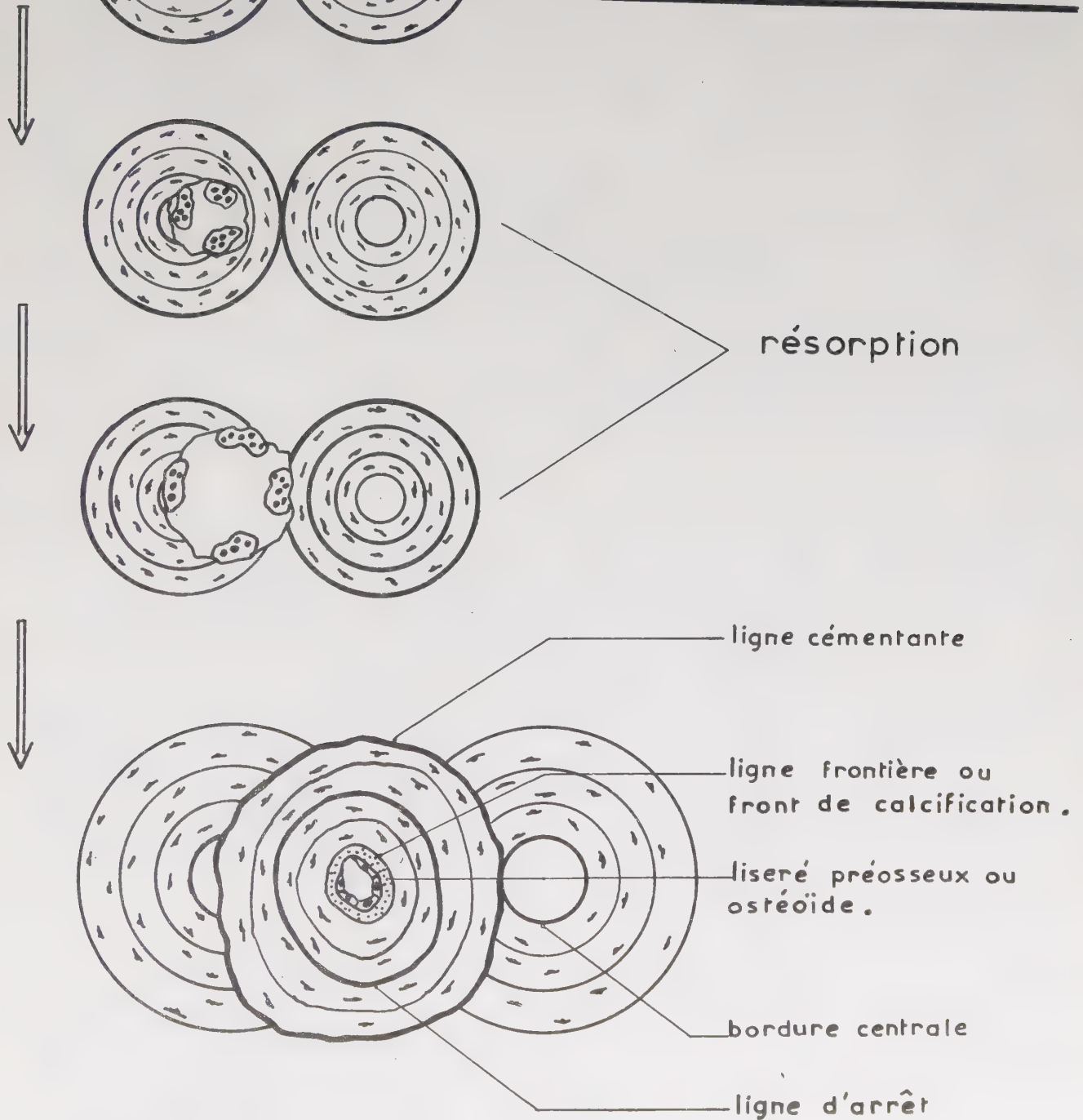
. Le grand axe des ostéons corticaux des os longs est parallèle au grand axe des os eux-mêmes, mais ces formations n'ont pas l'ordonnement géométrique que leur prêtent en général les schémas. En effet le vaisseau sanguin axial autour duquel est ordonnée l'architecture de l'ostéon a des branches autour desquelles s'agencent des ostéons secondaires, antés sur l'ostéon principal. En outre en raison des remaniements internes permanents qui surviennent dans l'os compact, le pourtour des ostéons n'est pas rigoureusement arrondi mais est souvent échancré par le contour d'ostéons voisins plus récemment élaborés. Enfin, comme l'ont montré les études microradiographiques, tous les ostéons et toutes les lamelles d'un même ostéon n'ont pas le même degré de minéralisation.

. Les canaux de Havers, de petite taille dans les ostéons adultes, contiennent des capillaires qui communiquent avec les vaisseaux périostés. Dans les ostéons en voie de résorption ou d'élaboration les canaux, plus larges, figurent de véritables espaces haversiens et contiennent des ostéoclastes ou des ostéoblastes.

. Les espaces libres situés entre les ostéons sont comblés par des lamelles osseuses interstitielles qui sont des vestiges d'ostéons partiellement résorbés.

. L'étude microscopique d'un ostéon coupé perpendiculairement à son grand axe permet de reconnaître sur la coupe un certain nombre de lignes dont il est important de préciser avec Matrajt (1964) la dénomination et la signification.

VARIATION MODELANTE
AU NIVEAU DE DEUX SYSTÈMES
DE HAVERS



formation d'un nouveau système haversien

- Dans l'ostéon adulte, au repos, on observe en allant de la périphérie au centre (Planche I)
 - . *la ligne cimentante périostéonique* ou ligne cimentante de résorption (Weinmann,1955), ou ligne cimentante (Ponlot,1960). Elle indique les limites de la cavité de résorption qui a précédé l'ostéon, du tunnel qu'a creusé l'ostéoclasie avant que ne s'y appose le nouvel ostéon. Elle soude l'ostéon à ses voisins par une substance dense et amorphe que les anglo-saxons appellent "cement".
 - . *la ligne d'arrêt* est une ligne intermédiaire située entre la ligne cimentante périostéonique et le canal de Havers. Le terme a été choisi par Frost (1963a) qui distingue bien cette ligne de la ligne cimentante. L'"*arrest-line*" est pour lui la trace d'un arrêt transitoire, ou d'un ralentissement dans le dépôt des lamelles de l'ostéon. Cet aspect s'accorde bien avec l'hypothèse selon laquelle l'ostéon serait apposé par étapes successives (Kelin et Frost,1964; Schen,1965).
 - . *la bordure centrale* est le bord hypercalcifié du canal de Havers des ostéons matures.
- Dans l'ostéon en croissance, cette bordure centrale est remplacée par
 - . *un liséré préosseux* fait d'une substance organique non minéralisée mais minéralisable, déposée en une mince couche (moins de 10 μ d'épaisseur) par les ostéoblastes. Ce terme de "liséré préosseux" créé par Vincent (1955) est préférable à celui de "bordure ostéoïde" employé par les anglo-saxons. Ce terme a en effet une signification pathologique qui fait d'emblée évoquer l'ostéomalacie. Ce liséré préosseux non homogène sera étudié plus loin en détail au point de vue histochimique. Il est séparé des couches déjà calcifiées de l'ostéon par une zone étroite mais non linéaire que l'on nomme indifféremment
 - . *ligne-frontière* (Lacroix,1954), ligne de calcification (Irving,1960), zone de démarcation (Frost, 1964a), ou *front de calcification* (Loe,1959), cette dernière dénomination nous paraissant particulièrement bien choisie. Ce front de calcification représente la région où s'effectue le dépôt initial du calcium. Nous analyserons plus loin la traduction tinctoriale des phénomènes histochimiques dont il est le siège.

- Dans l'ostéon en cours de résorption, le canal de Havers très agrandi a des contours découpés, irréguliers, anfractueux du fait de l'activité ostéolytique des ostéoclastes.

Ainsi, comme l'arbre porte dans son bois les marques de sa croissance annuelle, l'ostéon porte en lui les traces de sa vie histologique actuelle ou passée, et l'observation de ces faits sera de première importance pour l'étude quantitative du remodelage ostéonique dans l'os compact.

B/ - Le tissu osseux spongieux

des épiphyses, des os plats et courts, est formé de travées osseuses anastomosées entre elles. Elles forment un réseau tridimensionnel continu criblé de cavités assez volumineuses pour être visibles à l'oeil nu. C'est un os léger de remplissage dont les propriétés mécaniques sont cependant importantes. Dans un même article osseux normal, le réseau a une structure homogène et l'arrangement des travées osseuses est assez régulier. Cela conditionne la valeur d'échantillon que peut avoir un prélèvement biopsique localisé.

Les travées de l'os spongieux sont faites de lamelles osseuses accolées les unes aux autres en arches largement ouvertes. On y rencontre quelques rares ostéons situés en général aux noeuds anastomotiques du réseau. Des lignes comparables à celles observées dans les ostéons sont visibles dans l'os spongieux :

- lignes cémentantes de résorption, irrégulières, souvent polycycliques, traces d'une zone anciennement résorbée, comme marquant le fond d'une carrière ultérieurement comblée.
- lignes d'arrêt ou d'accrétion, régulières, témoins d'un arrêt passé dans le processus d'apposition d'os nouveau.

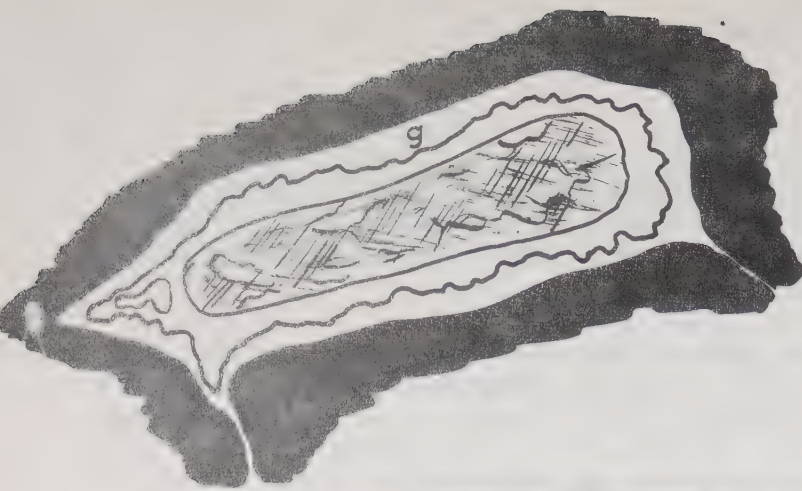
C'est essentiellement sur l'os spongieux que portera notre étude quantitative.

Ces données architecturales élémentaires étant rappelées, nous pouvons entrer plus avant dans l'

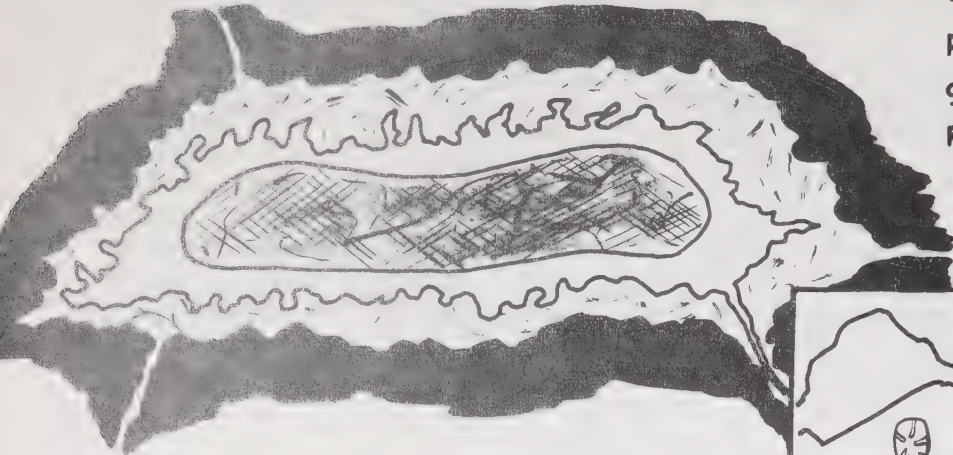
B - HISTOLOGIE ET HISTOCHIMIE DU TISSU OSSEUX NORMAL

I - L'OSTEOCYTE

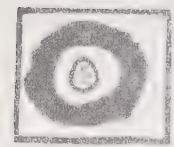
Emmuré vivant dans la substance osseuse, et de ce fait d'étude histologique difficile, l'ostéocyte a été longtemps consi-



OSTÉOPLASTE à parois
lisses et gaine limitante cg)
homogène .Repos fonctionnel
ou apposition .



OSTÉOPLASTE agrandi à
parois anfractueuses et
gaine limitante floconneuse .
Résorption .



Canalicule en coupe
contenant un prolongement
cytoplasmique et sa gaine .



ultrastructure

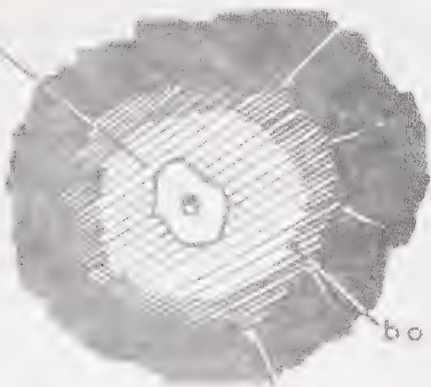
m : mitochondrie avec ses granules
calciques .

l : lysosome .

r.e : réticulum endoplasmique .

n : noyau .

stéoide résiduel orthochromatique



bordure métachromatique de déminéralisation

résorption périostéocytaire

L' OSTÉOCYTE (d'après Baud et Juster)

déré comme une cellule au repos ne manifestant qu'un minimum d'activité vitale. Son étude morphologique et physiologique apporte en fait les preuves qu'il est un élément beaucoup plus actif qu'on ne le pensait classiquement (Planche II).

1. ETUDE MORPHOLOGIQUE

- a) - Situé au sein de la substance osseuse intercellulaire, l'ostéocyte y occupe une logette qu'il emplit presque complètement : l'ostéoplaste. Il n'est séparé des parois de cette cavité que par une mince gaine limitante de 0,17 à 0,30 μ d'épaisseur. Cette gaine est constituée de muco-polysaccharides et se colore métachromatiquement par le bleu de toluidine et le bleu Azur. Elle est P.A.S. positive.

L'ostéoplaste a été bien étudié par Baud (1962) sur la diaphyse fémorale de souris blanches adultes et par Frost (1960a) chez l'homme. Il a une forme ellipsoïdale et chez la souris ses dimensions moyennes sont de 17 X 9 X 3,7 μ . Son volume moyen est de 300 μ^3 chez la souris et 310 μ^3 chez l'homme où les ostéoplastes occupent environ 0,80 % du volume total de la substance osseuse. Il y a chez l'homme environ 26.100 ostéoplastes/mm³ d'os.

La paroi des logettes est plus ou moins lisse et régulière selon que l'on a affaire à un ostéocyte jeune encore proche de l'ostéoblaste ou à un ostéocyte adulte plus ancien. En effet les parois des logettes des - ostéocytes jeunes sont lisses et sont séparées de la membrane cellulaire légèrement ondulée par une gaine limitante homogène.

- celles des ostéocytes adultes sont souvent irrégulières, rugueuses, séparées d'une membrane cellulaire très plicaturée par une gaine limitante floconneuse contenant parfois quelques fibrilles collagènes. (Baud, 1962).

Ces aspects correspondent, nous le verrons, à des phases d'activité différentes de l'ostéocyte.

Il existe chez le sujet normal (Frost, 1960a) un certain pourcentage d'ostéoplastes vides d'ostéocytes. Ce pourcentage est de 1 % à la naissance et augmente régulièrement avec l'âge pour atteindre environ 40 % à 70 ans avec de larges variations individuelles, mais un pourcentage presque identique chez un même sujet dans tous les os. Ces logettes deshabitées sont 2 à 4 fois plus nombreuses dans les lamelles osseuses interostéoniques que dans les ostéons eux-mêmes.

Après la mort de l'ostéocyte l'ostéoplaste peut se combler de matériel minéral (Jowsey, 1964; Mjör, 1963).

Frost (1960a) a baptisé "micropétrose" ce comblement in vivo des logettes et des canalicules intraosseux. Presque nul à la naissance le pourcentage des ostéoplastes comblés s'accroît avec l'âge pour atteindre environ 15 % après 70 ans.

- b)- Dans l'os adulte complètement calcifié, l'ostéocyte a une *forme* allongée et aplatie, en grain de melon, en fuseau. Il est limité par une membrane plasmatique très mince à contours plus ou moins onduleux. Ceux-ci figurent de nombreux replis et des microvillosités dans les lacunes à parois anfractueuses. Dans l'os jeune récemment apposé, l'ostéocyte est plus globuleux et de plus petite taille.
- c)- Sorte de cellule-araignée, l'ostéocyte a de très nombreux et très fins *prolongements* limités par une membrane qui est la prolongation de la membrane cytoplasmique. Ils s'attachent au corps cellulaire par un cône d'implantation court. Ils sont contenus dans de très fins canalicules d'environ 0,15 μ de diamètre, creusés dans la substance osseuse, et qui, à la coupe, ont comme les ostéoplastes un contour plus ou moins régulier. Ces canalicules occupent 1,48 % du volume de l'os compact humain (Frost, 1960a). Entre la paroi du canalicule et le prolongement ostéocytaire, le microscope électronique montre une gaine limitante périphérique très mince, épaisse de 0,04 μ , qui prolonge la gaine limitante de la cellule et contient en général quelques très fines fibrilles collagènes parallèles à l'axe canaliculaire.

Dans les ostéons les prolongements d'un ostéocyte d'une lamelle paraissent s'anastomoser avec ceux des ostéocytes de la même lamelle mais aussi avec ceux des cellules des lamelles adjacentes. Il n'y a pas cependant entre eux de continuité de type syncytial, mais simple contiguité. Les ostéocytes de la lamelle la plus externe de l'ostéon ne communiquent pas avec ceux de l'ostéon voisin et semblent buter sur la ligne cémentante périostéonique contre laquelle ils se recourbent en formant un crochet. Au centre de l'ostéon, les canalicules ostéocytaires de la lamelle la plus proche du canal de Havers s'ouvrent dans ce dernier permettant aux liquides filtrés à travers les capillaires haversiens de pénétrer dans le système ostéocytaire.

L'ensemble des lacunes et des canalicules représente une surface d'échange considérable de 250 mm^2/mm^3 d'os chez la souris. Chez l'homme Frost (1962c) a trouvé des chiffres identiques pour le tissu osseux lamellaire. Cette surface énorme offerte aux échanges entre les cellules et la substance osseuse intercellulaire a une grande importance physiologique.

- d)- *Le noyau* de l'ostéocyte est central, volumineux, ovalaire et renferme de grosses masses chromatiniennes granuleuses et un ou plusieurs nucléoles. Il est limité par une membrane nucléaire à deux feuillets percée de pores visibles.
- e)- *Le cytoplasme* de l'ostéocyte, peu abondant, légèrement basophile, contient quelques mitochondries, des lysosomes bien visibles au microscope électronique, un réticulum endoplasmique bien développé, un appareil de Golgi assez important, mais aussi des gouttelettes lipidiques, des particules de glycogène, des grains de ribonucleoprotéines.

Nous décrirons seulement les trois systèmes qui semblent les plus importants dans l'histophysiologie de l'ostéocyte en faisant état des constatations de microscopie électronique de Baud et Dupont (1962,1964).

- . *les mitochondries* de l'ostéocyte sont assez peu nombreuses, de petite taille, inférieures ou égales à 1 μ de diamètre, moins abondantes que dans l'ostéoblaste.

Elles sont caractérisées par la présence, entre les cristae, de granules très denses de 300 à 500 Å de diamètre dont le nombre varie d'une mitochondrie à l'autre et d'une cellule à l'autre. Ils comportent un matériel dense disposé à la périphérie du granule qui prend de ce fait un aspect vésiculaire. Des structures similaires ont été observées dans les mitochondries des ostéoclastes (Gonzales,1961). Par incubation d'autres cellules dans des milieux riches en cations divalents (Ca, Sr et Ba) Peachey (1962,1964) a provoqué expérimentalement l'apparition de tels granules et ces grains mitochondriaux des ostéocytes contiennent très probablement du calcium. Ils représentent un des éléments du mécanisme par lequel les mitochondries interviennent dans le mouvement des ions calciques dans l'ostéocyte et son environnement.

- . *les lysosomes* se présentent sous forme de petites vésicules rondes de 0,2 à 0,4 μ de diamètre, limitées par une fine membrane. Ils ont été isolés récemment par fractionnement d'homogénats de cellules osseuses par Vaes (1965) et contiennent de nombreux ferments : phosphatase acide, ribonucléase et desoxyribonucléase, cathepsine, beta-glucuronidase et beta-galactosidase. Ces lysosomes ont été bien observés par Belanger (1965) dans les ostéocytes adultes de corticales d'os de poulet et manquent dans les ostéocytes jeunes.

Ils sont un des principaux agents de l'activité protéolytique des ostéocytes.

. *le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.*

- le réticulum endoplasmique des ostéocytes est bien développé. Il figure des sacs dilatés en grandes citernes qui peuvent atteindre jusqu'à 2 μ dans leur plus grande dimension, et qui sont généralement localisées à la périphérie du cytoplasme. Cet aspect du réticulum endoplasmique caractérise les cellules à activité élaboratrice continue mais de rythme assez lent.

Le réticulum endoplasmique visible au microscope électronique se superpose exactement par sa topographie au réticulum cytoplasmique visible au microscope ordinaire, riche en mucopolysaccharides métachromatiques et PAS positif. Il se superpose aussi à la localisation du matériel collagène colorable au bleu d'aniline. L'ergastoplasme des ostéocytes intervient donc dans la synthèse du collagène (Jackson et Smith, 1957).

- Autre support des activités de synthèse de l'ostéocyte, l'appareil de Golgi est de grandes dimensions donc certainement assez actif. Il est juxtanucléaire et fait de piles de sacs aplatis et de petites vésicules avec quelques vacuoles ; la relative rareté de ces dernières correspond à une accumulation assez lente du matériel synthétisé dans le réticulum endoplasmique. Ce matériel collagène est ensuite libéré dans l'espace extracellulaire. (Revel et Hay, 1963).

f)- *L'origine* des ostéocytes est évidente : ils proviennent de la transformation des ostéoblastes une fois ceux-ci emmurés dans le tissu osseux. Les ostéocytes ne montrent jamais de mitoses et sont le stade cellulaire final de différenciation de la cellule mésenchymateuse dont ils dérivent par l'intermédiaire de l'ostéoclaste, puis de l'ostéoblaste (Frost, 1963b). Ils doivent demeurer au moins 3 jours à l'état d'ostéoblaste sur la surface osseuse avant de devenir ostéocyte (Owen, 1965).

A l'inverse, en cas de résorption osseuse, leur devenir est mal connu : ils pourraient dégénérer ou se transformer regressivement en ostéoblastes, ostéoclastes, cellules réticulaires. Nous traiterons en détail plus loin de la différenciation en cellules osseuses de la cellule mésenchymateuse indifférenciée.

2. ETUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE

L'ostéocyte n'est pas qu'un "ostéoblaste retraits". Il est en fait une cellule active jouant en permanence un rôle fonctionnel et trophique important.

Nous examinerons successivement :

- son rôle dans la nutrition du tissu osseux.

- son rôle dans le remodelage osseux périostéocytaire permanent où il intervient en induisant résorption et apposition osseuse sur les parois de l'ostéoplaste.

A/ - L'activité ostéocytaire est nécessaire au maintien de la vitalité du tissu osseux. Si les ostéocytes meurent, leurs logettes persistant comme des tombes vides, le tissu osseux meurt également. C'est par l'intermédiaire de leurs multiples prolongements intracanaliculaires que les ostéocytes reçoivent les liquides interstitiels transsudés des capillaires haversiens et que se font les passages des divers ions et molécules impliqués dans le métabolisme de l'os. Ces passages peuvent s'effectuer selon deux trajets :

- . l'un, extracellulaire, passe par le gel mucopolysaccharidique des gaines limitantes et se fait par un simple mécanisme physique de filtration et de diffusion à travers le gel.
- . l'autre, intracellulaire, s'effectue dans les ostéocytes eux-mêmes et dans leurs prolongements. Il implique le franchissement de la membrane cellulaire, donc la régulation active de sa perméabilité.

B/ - Rôle de l'ostéocyte dans le remodelage osseux permanent. Contrairement aux opinions demeurées longtemps classiques, les processus d'apposition et de résorption osseuses ne sont pas exclusivement localisés : aux surfaces de l'os situées au contact des espaces médullaires mais peuvent aussi, du fait des ostéocytes, survenir au sein même du tissu osseux. L'importance de ces phénomènes est d'autant plus grande que la surface offerte aux échanges au niveau des ostéoplastes et des canalicules intraosseux est énorme. Le remodelage périostéocytaire consiste en une apposition d'os nouveau dans certaines logettes ou dans certaines faces de leurs parois et en une résorption de la substance osseuse en d'autres points ou dans d'autres cavités. Il a suscité depuis dix ans de très nombreux travaux utilisant les marqueurs radioactifs, la tétracycline, la microradiographie, le microscope électronique, les techniques biochimiques.

Nous étudierons successivement la résorption osseuse périostéocytaire, puis les fonctions d'ostéogénèse de l'ostéocyte, en essayant d'analyser séparément dans les deux cas les modifications minérales et les modifications protéiques en cause, bien qu'elles soient en pratique indissociables.

a). la résorption périostéocytaire

évoquée dès 1910 par Von Recklinghausen sous le nom "d'oncose", opposée ensuite à l'ostéoclasie sous le nom de "résorption interstitielle", tomba ensuite dans l'oubli, les auteurs classiques avec Howship ayant attribué aux ostéoclastes le monopole de la résorption osseuse. Cette "lyse" ou "ostéolyse" périostéocytaire est prouvée par les constatations d'une déminéralisation et d'une protéolyse survenant

à la périphérie de l'ostéocyte.

- La *déminéralisation* de la substance osseuse périostocytaire se traduit sur les microradiographies (Jowsey, 1964) par des ostéoplastes très élargis qui sont microradiographiquement vides, la substance osseuse ayant perdu toute sa fraction minérale, ou dont la déminéralisation n'est que partielle et paraît sous forme d'une plage sombre sur les clichés. Ces aspects sont d'autant plus suggestifs d'une déminéralisation que souvent les ostéoplastes ont une bordure hyperminéralisée bien visible sur les microradiographies d'os sain bien que 20 % des sujets normaux aient cependant des images de lyse périostocytaire (Jowsey, 1964).

D'une manière générale les parois des ostéoplastes sont d'autant moins bien minéralisées qu'ils sont plus larges et plus anfractueux, et en microscopie électronique Baud (1962) distingue un ostéocyte à logette lisse de type "ostéoblastique" d'un ostéocyte à logette irrégulière de type "ostéoclastique". La simple augmentation de la radiotransparence de la substance osseuse périostocytaire sans changement ni du contour de la cavité, ni de la coloration de la substance osseuse a été baptisée "calciolyse" par Bohatirchuk (1966) qui la considère comme le premier stade du processus d'ostéolyse périostocytaire.

Le rôle des granules mitochondriaux de l'ostéocyte dans ces processus de décalcification est très probable. Le mécanisme est en partie réglé par une action directe de l'hormone parathyroïdienne sur la membrane mitochondriale, l'hormone pouvant accélérer la libération du calcium accumulé dans les mitochondries (Engström et De Luca, 1962). Des ostéoplastes dilatés du fait de la déminéralisation ont été bien observés par Jowsey (1964) dans le tissu osseux de 27 hyperparathyroïdiens sur 32.

Du fait de la déminéralisation de la substance osseuse, ses affinités tinctoriales se modifient et les changements de coloration observés autour de l'ostéocyte témoignent aussi de cette ostéolyse de voisinage. Le tissu osseux devient alors basophile, métachromatique au bleu de toluidine ou à l'azur I et Belanger (1963) a rapproché ces aspects des zones déminéralisées observées sur les mêmes coupes en microradiographie. Cette zone métachromatique serait une sorte de "front de décalcification" (Heuck, 1965) laissant derrière lui une substance ostéoïde "résiduelle" (Juster, 1965) qui redevient orthochromatique, une fois la décalcification achevée. Ces modifications tinctoriales ne sont pas liées

au seul départ des sels minéraux mais à des changements concomitants de la composition chimique de la matrice organique avec départ des groupements aminés terminaux du collagène et libération des mucopolysaccharides acides (Juster, 1965). Après sa décalcification,

- *La matrice protéique* résiduelle peut aussi être résorbée par l'ostéocyte qui est bien équipé grâce à ses lysosomes en enzymes protéolytiques. Dès 1959, Lipp a montré que les ostéocytes peuvent sécréter une leucine-aminopeptidase capable de dissoudre la charpente protéique de l'os. Les lysosomes, qui semblent manquer dans les ostéocytes très jeunes et être abondants dans les ostéocytes adultes (Belanger, 1965), sont activés par tous les facteurs capables d'agir sur leur membrane. Il en est ainsi de la vitamine A et de la parathormone.

. La vitamine A accroît par ce mécanisme la résorption osseuse (Dingle, 1963).

. La parathormone administrée par voie parentérale a un effet stimulant très marqué sur l'activité protéolytique des ostéocytes. Elle agit en produisant une activation considérable de l'appareil lysosomique et en faisant même apparaître des lysosomes dans les ostéocytes jeunes qui en sont normalement dépourvus (Belanger, 1965). Cette hyperostéolyse va parfois jusqu'à entraîner l'autolyse de l'ostéocyte et cela explique les nombreuses lacunes élargies et vides que l'on observe à la suite d'une stimulation parathyroïdienne chronique. Cependant l'organisme peut répondre pendant un temps donné à une stimulation hormonale courte en fabriquant de l'os nouveau et en compensant le rythme accéléré de l'ostéolyse. Durant cette période l'image histologique de l'os est presque inchangée (Belanger, 1965).

. L'hydrocortisone, au contraire, a une action stabilisante sur la membrane des lysosomes ostéocytaires. Elle inhibe in vivo l'effet ostéolytique de la vitamine A (Fell et Thomas, 1961).

- Cette résorption périostéocytaire est globalement accrue dans le rachitisme et l'ostéomalacie, et chez un tiers des ostéoporotiques (Jowsey, 1964). Elle est stimulée par la vitamine D qui induit une déminéralisation périlacunaire au niveau des ostéocytes les plus anciens (Duriez et Cauchoix, 1967). Elle est importante aussi dans la maladie de Paget (Duriez et Cauchoix, 1967), dans les cals osseux humains (Duriez et Ghosez, 1965), dans les os irradiés ou ischémiques, dans les greffons osseux lyophylisés réhydratés (Duriez et Cauchoix, 1967).

Tous ces faits indiquent que les ostéocytes sont capables de contrôler la minéralisation du tissu osseux de leur voisinage et que c'est probablement par

l'intermédiaire de la lyse périostéocytaire que se réalise pour une grande part la mobilisation du calcium de l'os.

- b). L'apposition périostéocytaire d'os nouveau, balance de l'ostéolyse, est liée aux fonctions de synthèse protéique de l'ostéocyte qui, même enfermé dans du tissu osseux ancien, garde toute sa vie de discrètes fonctions ostéogénétiques.

La synthèse du collagène par l'ostéocyte, suggérée par la présence de fibrilles collagènes dans sa gaine limitante, est prouvée par le fait que la cellule est capable pendant toute sa vie d'incorporer des acides aminés marqués au tritium dans le collagène qu'elle élabore à la face interne de l'ostéoplaste. Ces faits ont été démontrés et avec la glycine (Young, 1962; Dupont, 1964) et avec la leucine marquées (Koburg, 1961). Cette synthèse est plus active chez les animaux très jeunes mais persiste ensuite. Elle est le fait du reticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi de l'ostéocyte, et est influencée comme chez l'ostéoblaste par diverses hormones.

A coté des marquages isotopiques, l'utilisation de la tétracycline qui marque dans l'ostéoïde la couche en instance de calcification, montre un marquage périostéocytaire observable sporadiquement pendant toute la vie de la cellule (Dupont, 1964). Ce marquage intéresse les parois des lacunes de très nombreux ostéocytes chez la jeune souris mais chez les souris adultes quelques ostéoplastes sont également marqués, qu'ils se situent dans l'os ancien ou plus récemment formé. Le marquage plus intense des rebords lacunaires dans le tissu osseux jeune coïncide avec la transformation de la logette, primitivement de forme globuleuse, en une cavité elliptique qui s'allonge par apposition d'os nouveau sur certaines de ses faces. Ce marquage du constituant minéral de la substance osseuse en élaboration prouve encore la participation de l'ostéocyte aux mutations calciques du remodelage osseux. Bien que la tétracycline marque en principe l'apposition osseuse, certains pensent (Duriez et Ghosez, 1965) qu'elle pourrait marquer aussi une substance osseuse en cours de déminéralisation.

En somme tandis que le jeune ostéocyte continue lentement l'apposition commencée par l'ostéoblaste, l'ostéocyte adulte participe aux deux phases du remodelage osseux puisqu'il garde des propriétés ostéogénétiques et acquiert des aptitudes ostéolytiques. Il n'est donc en rien une cellule fossilisée mais un élément au rôle fonctionnel très important dans la vie du tissu osseux.

II - LA SUBSTANCE OSSEUSE INTERCELLULAIRE

Englobant les ostéocytes, elle est faite d'une trame protéique sur laquelle se fixent les constituants minéraux. Elle représente 25 % du poids de l'os compact frais et 30 % du poids de l'os sec mais ce pourcentage est plus faible dans l'os spongieux et diminue avec l'âge.

1. LA TRAME PROTEIQUE

est constituée pour l'essentiel par des fibres collagènes qui représentent plus de 95 % de la trame organique de l'os sec dégraissé, et qui sont séparées par une substance fondamentale peu abondante. Ce réseau collagène forme une armature fibrillaire très dense à laquelle le tissu osseux doit sa résistance mécanique aux tractions. Celle-ci dépend exclusivement du collagène, quel que soit son degré de calcification (Ascenzi, 1964).

A/ - Les fibres collagènes

a). aspect

Invisibles au microscope optique avec les colorations ordinaires, elles ne deviennent visibles qu'après imprégnation argentique, mais surtout sont bien observées en microscopie électronique sur des coupes déminéralisées, les éléments minéraux masquant la trame collagène. Elles sont morphologiquement identiques aux fibres collagènes du tissu conjonctif banal. Elles apparaissent sous forme de faisceaux de fibres primitives qui ont toutes la même direction et sont grossièrement parallèles dans une même lamelle, mais dont la direction diffère dans deux lamelles contigües. Cette disposition est bien visible en lumière polarisée où les lamelles apparaissent alternativement claires et sombres. Les lamelles claires ont une direction perpendiculaire à l'axe de l'éclairage, les lamelles sombres, parallèles à cet axe, ne sont pas éclairées.

Au niveau des zones interlamellaires, les fibrilles collagènes sont orientées de façon tout à fait irrégulière (Ascenzi, 1965), comme elles le sont dans l'os fibreux.

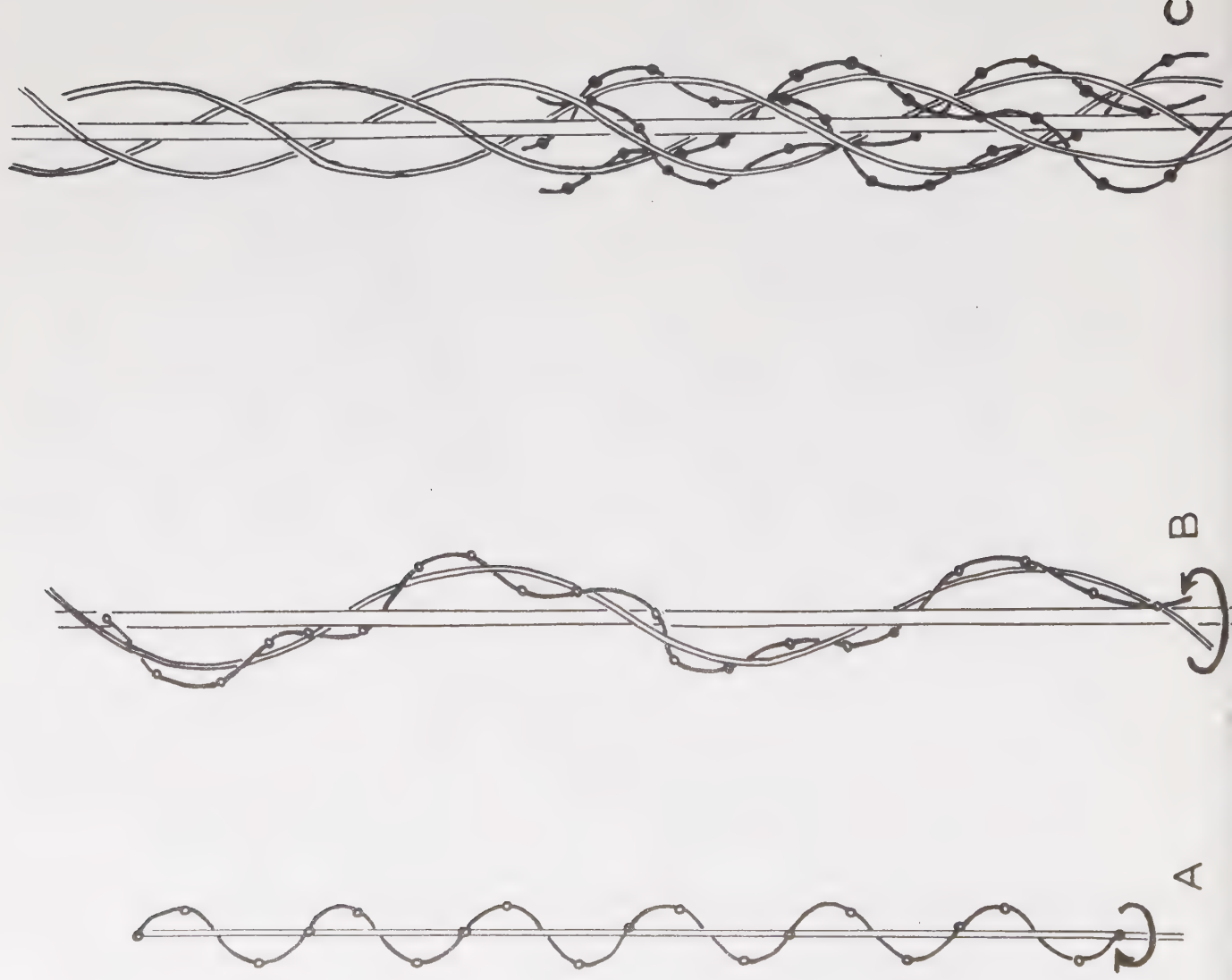
Au microscope électronique, chaque fibre primitive apparaît sous forme d'un faisceau de fibrilles. Celles-ci ont une structure périodique avec alternance régulière de bandes transversales A et B de largeur et d'opacité différentes. Les bandes "A" sont plus larges et plus opaques aux électrons que les bandes "B". L'ensemble d'une bande A et d'une bande B constitue un doublet ou macropériode. En outre, chaque bande A se compose de deux hémibandes " δ ", séparées par un trait " γ " mince et transparent. La longueur d'un doublet est d'environ 610 à 640 Å. Elle ne varie ni avec la nature du tissu osseux, ni avec l'âge du sujet.

Structure spiralee de la macromolecule de COLLAGÈNE .

A : CHAÎNE POLYPEPTIDIQUE SPIRALÉE
AUTOUR DE SON PROPRE AXE .

B & C : ENROULEMENT DES TROIS
CHAÎNES AUTOUR D'UN AXE COMMUN .

(d'après CRICK et RICH, Nature,
1955, 176, 780.)



L'accolement des fibrilles dans une même fibre est tel que les bandes de toutes les fibrilles sont parfaitement alignées dans le sens transversal. La largeur d'une même fibrille est constante sur toute sa longueur, mais peut varier d'une fibrille à l'autre de 500 à 1200 Å°. Cette largeur paraît augmenter avec l'âge du tissu osseux (Huber et Rouiller, 1951) et à mesure qu'on s'éloigne de l'ostéoblaste qui a synthétisé la protéine (Ascenzi, 1963).

b). constitution chimique

La macromolécule de collagène osseux, identique à celle du collagène des autres tissus, est faite de l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques, elles-mêmes constituées de l'union de nombreux acides aminés. Chacune de ces chaînes a un poids moléculaire très voisin de celui des deux autres, et parmi elles deux chaînes, dites α^1 , sont identiques, la troisième dite α^2 , étant différente. La molécule, telle qu'on peut l'extraire d'une solution de collagène soluble dit tropocollagène, a la forme d'un bâtonnet rigide long de 3000 Å°, épais de 15 Å°. Elle est faite par l'union des trois chaînes polypeptidiques qui sont enroulées chacune en spirale autour d'un axe lui-même spiralé mais accusant un pas différent tant en ce qui concerne sa dimension que le sens de l'enroulement. Cet agencement doublement hélicoïdal est une tresse de trois cordes à deux brins, l'un des deux brins de chaque corde étant virtuel. (Planche III)

On ignore encore l'agencement exact des acides aminés dans les chaînes polypeptidiques mais on sait que le collagène est riche en glycine (32 %), en proline, en alanine et surtout en hydroxyproline (21,5 %). Il contient aussi de l'hydroxylysine, acide aminé que ne renferme aucune autre protéine. Il est possible que la striation des fibrilles soit due à une ordonnance répétitive des acides aminés des chaînes. Par ailleurs, les molécules se fixent les unes aux autres côte à côte, en se décalant chaque fois d'environ du quart de leur longueur, de telle sorte que des structures identiques se retrouvent et marquent la striation tous les 640 Å°. Des études histochimiques récentes (Tristram, 1965) ont montré qu'il y a probablement plusieurs sortes de collagènes différant légèrement par la composition en acides aminés de certaines chaînes. *En outre, la structure de la molécule semble varier avec son âge.* Lorsqu'elle est en effet de formation très récente, elle a la propriété de pouvoir se solubiliser dans une solution saline froide de concentration et de pH physiologiques. Il suffit de chauffer à 37° cette solution de collagène solubilisé pour voir se reconstituer la fibrille native striée transversalement. Pour une fibrille collagène vieille de quelques jours il faut utiliser des solutions salines plus concentrées, et pour une molécule encore plus ancienne des solutions renfermant des tampons acides qui dissocient alors les trois chaînes polypeptidiques. Au bout de deux semaines, le collagène a atteint

sa *maturité moléculaire* et devient insoluble non pas par apparition de liaisons stables entre les chaînes hélicoïdales mais probablement par naissance de liaisons intermoléculaires. Toutes ces variations expliquent qu'on n'ait pu jusqu'ici établir avec certitude le poids moléculaire du collagène qui se situerait aux environs de 300.000.

Expérimentalement la "jeunesse" du collagène soluble a été prouvée par le fait que la glycine marquée apparaît d'abord dans cette fraction solubilisable pour ne s'incorporer que plus tard au collagène insoluble (Jackson et Bentley, 1960).

Le métabolisme du collagène est très peu actif, ses constituants ne se renouvelant que très lentement.

Nous étudierons sa synthèse à propos de la physiologie de l'ostéoblaste.

B/ - La substance fondamentale

est très peu abondante. Elle ne représente que 5% du poids de la trame organique de l'os sec dégraissé. Elle emplit les intervalles situés entre les fibres collagènes et assure probablement la cohésion des fibrilles d'une même fibre en jouant le rôle d'une substance cimentante interfibrillaire. Elle est amorphe en microscopie optique et pourrait apparaître finement granuleuse au microscope électronique. Elle contient très probablement du collagène en voie de polymérisation et ce sont ces proto-éléments collagènes qui sont visibles en microscopie électronique. Elle contient aussi des polysaccharides : sulfate de chondroïtine et kératosulfate, liés aux protéines sous formes de complexes.

2. LA SUBSTANCE MINERALE

Elle forme 50 % du poids de l'os frais et 70 % du poids de l'os sec. Elle est presque entièrement constituée de calcium et de phosphore présents sous forme cristalline.

A/ - Son analyse chimique simple montre qu'elle contient environ 75 % de phosphate tricalcique et 10 % de carbonate de calcium, pourcentage qui s'accroît avec l'âge jusqu'à 15 %. Elle contient aussi 50 à 70 % du magnésium de l'organisme sous forme de phosphate trimagnésien (0,9 %) ou de carbonate de magnésium (1 %), 70 à 90 % des citrates de l'organisme sous forme de citrate de calcium (2 %).

Le squelette d'un sujet adulte contient environ 1200 g. de calcium, soit 99 % du calcium de l'organisme, et 600 g. de phosphore, soit 90 % du phosphore de l'économie.

La structure cristalline du phosphate calcique a été très étudiée depuis une quinzaine d'années.

B/ - La structure cristalline

a été définie grâce aux spectres de diffraction des rayons X et est semblable au système cristallin des apatites. Ces substances, très répandues dans la nature, ont la formule générale suivante : $3 \text{ Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 \text{ X Ca}$ dans laquelle X représente un anion. Lorsque OH remplace X il s'agit d'hydroxy-apatite dont la formule est $3 \text{ Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 (\text{OH})_2 \text{ Ca}$.

Pour Dallemagne cependant, il ne s'agirait pas d'hydroxyapatite, mais d'un cristal de phosphate tricalcique hydraté dont la formule est $3 \text{ Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. En fait les deux formules ne s'excluent pas l'une l'autre car les sels osseux ont une composition chimique et une structure cristalline qui peuvent varier avec l'âge du tissu osseux. Dans l'os jeune, à côté de l'hydroxyapatite existe un phosphate calcique au rapport Ca/P inférieur à celui de l'apatite puisqu'il est moins riche en calcium. Dans l'os plus âgé il existe une proportion de plus en plus élevée d'hydroxyapatite. Il y a donc avec l'âge maturation de la fraction minérale par transformation progressive en hydroxyapatite du réseau apatitique lacunaire des phosphates calciques, la charge calcique croissant à mesure que les ponts hydrogène disparaissent. On peut ainsi obtenir une série continue de phosphates calciques de rapport Ca/P croissant depuis le phosphate octocalcique (8 Ca pour 6 P), en passant par le phosphate tricalcique (9 Ca pour 6 P) pour aboutir à l'hydroxyapatite (10 Ca pour 6 P). Cela explique que les calculs du rapport Ca/P ne fournissaient jamais de chiffre fixe mais des résultats étagés entre 1,7 et 2,2 (Dallemagne et Richelle, 1965). Les fractions minérales de l'os jeune à rapport Ca/P encore bas ont des fonctions métaboliques plus intenses que l'hydroxyapatite dont le niveau d'échanges est bas.

Sur le plan strictement cristallographique les cristaux d'hydroxyapatite, de phosphate tricalcique et aussi de carbonato-apatite ont une structure identique. Ces cristaux, très petits, ont le plus souvent la forme d'une tablette polygonale dont les dimensions varient selon les auteurs (Robinson et Watson, 1955, Meyer, 1961) entre 350 et 400 Å pour la longueur, 200 et 400 Å pour la largeur, 20 et 50 Å pour l'épaisseur. Ces tablettes sont bien visibles au microscope électronique lorsqu'elles sont sur la tranche mais sont transparentes aux électrons lorsqu'elles sont à plat.

Les atomes constitutifs du cristal osseux se disposent suivant un arrangement géométrique régulier : dans un plan perpendiculaire au grand axe du cristal les ions Ca^{++} sont aux points d'intersection d'hexagones dont le centre est occupé par des ions OH^- , les ions PO_4^{---} entourant les ions Ca^{++} . Dans ce même plan les ions OH^- sont aux angles de parallélogrammes. Dans l'espace, chacun de ces parallélogrammes est l'une des faces d'un parallélépipède qu'on peut considérer comme l'unité élémentaire du

cristal osseux, et qui est la plus petite combinaison de Ca^{++} et PO_4^{---} possédant les caractéristiques de l'hydroxyapatite. Les cristaux sont une sorte de continuum de ces unités. En raison de leur forme et de leurs très faibles dimensions, les cristaux osseux ont une surface considérable relativement à leur masse, puisque celle-ci atteint $240 \text{ m}^2/\text{g}$. (Neuman et Neuman, 1958). Cela autorise de très importants phénomènes de surface, et Neuman et Neuman distinguent à ce point de vue plusieurs couches dans le cristal osseux :

- l'intérieur du réseau cristallin, où les ions PO_4^{---} , Ca^{++} , et OH^- occupent une position stable. Leur renouvellement y est lent mais ils peuvent être remplacés par des ions de la couche superficielle qui assument une sorte de rajeunissement du cristal osseux.
- la couche superficielle du cristal qui participe activement aux échanges d'ions avec la zone périphérique qui l'entoure, c'est là que se fixent d'autres ions carbonate, citrate, magnésium, sodium, liés aux valences libres des ions superficiels.
- la zone péricristalline est constituée par l'eau liée au cristal, sorte de couronne hydratée et ionisée. Elle sert d'intermédiaire entre le cristal et les liquides interstitiels et est le lieu d'échanges ioniques incessants. C'est là que se trouvent le potassium et le chlore du tissu osseux et 4 % du calcium de l'os sous une forme labile et échangeable. Le volume de la couronne péricristalline hydratée et ionisée décroît avec le vieillissement du tissu et son degré croissant de minéralisation.

A coté de ces cristaux bien individualisés on peut observer dans l'os des dépôts minéraux d'autres formes

- . des dépôts à structure finement réticulaire (Ascenzi, 1955)
- . des bâtonnets de $200 \times 40 \text{ A}^\circ$ (Fernandez-Moran et Engström, 1956) qui, selon Meyer, peuvent être des tablettes vues par la tranche
- . des aiguilles de $600 \times 50 \text{ A}^\circ$ (Speckman et Norris, 1957).

3. LIAISON DE LA FRACTION MINÉRALE A LA TRAME PROTÉIQUE

Les cristaux sont déposés dans les espaces interfibrillaires, le long des fibrilles collagènes autour desquelles ils forment une sorte de carapace. Leur grand axe est parallèle à celui des fibrilles. L'élément minéral fait aussi apparaître dans sa disposition une striation périodique et le calcium forme des bandes denses qui sont vraisemblablement localisées au niveau de la bande A du collagène (Ascenzi, 1963). Il est très probable qu'il existe une liaison entre les éléments minéraux et les groupements fixes des branches latérales des chaînes polypeptidiques des molécules de collagène. Il est encore impossible d'affirmer si les ponts hydrogène interviennent dans ces liaisons ou si elles sont

le fait des groupes OH du réseau minéral (Dalleman et Richelle, 1965).

Pour Ascenzi (1955, 1963) et Meyer (1960), il pourrait y avoir dans l'os ostéonique deux sortes de collagène liés différemment aux sels calciques : l'un, ancien, dont l'état de polymérisation et d'agrégation permet la calcification seulement au niveau de la bande A, et un second type, plus jeune, présent dans l'ostéon au stade initial de sa calcification qui a un état d'agrégation inférieur et permet au calcium de former des cristallites allongés le long des fibrilles sans prendre de rapports spécifiques avec la bande A.

A côté de cette situation juxtafibrillaire habituelle des cristaux calciques, il y aurait aussi des éléments minéraux à l'intérieur même des fibrilles collagènes, au moins au début du processus de minéralisation (Robinson, 1962).

Les études microradiographiques ont montré l'inégalité de répartition de la calcification osseuse avec dans le tissu compact des ostéons complètement calcifiés voisinant avec des ostéons entiers dont la calcification est incomplète, ou des ostéons dont la calcification n'est incomplète qu'au centre, près du canal de Havers, et qui ont un aspect en cocarde. Ces différences de calcification se retrouvent mais plus atténuées dans les travées de l'os spongieux. Les autoradiographies au radio-calcium ou au strontium ont montré que les isotopes se déposent électivement dans les zones encore incomplètement calcifiées révélées par la microradiographie (Ponlot, 1960). Cela témoigne de la poursuite lentement prolongée du processus de calcification.

Ainsi il apparaît que la matrice protéique, la fraction minérale et les liens qui les unissent ne sont pas chimiquement univoques, puisqu'on constate que le collagène tout comme les cristaux minéraux subissent une lente maturation chimique ou cristalline. Cette "vie intérieure" de la substance osseuse n'est qu'une des conséquences biochimiques du remaniement osseux permanent que nous allons maintenant étudier.

C - LES TEMOINS HISTOLOGIQUES DU REMANIEMENT OSSEUX

Une fois formé le tissu osseux ne demeure pas immuable dans sa structure. Il est au contraire le siège de perpétuels remaniements. Sans cesse il se défait pour se reconstituer, se résorbe pour s'apposer ensuite et sans cesse l'activité destructrice des ostéoclastes entame l'os ancien alors que l'activité restructrice des ostéoblastes dépose de l'os nouveau. Cette "vie intérieure" du tissu osseux, où normalement les processus constructifs et destructifs s'équilibrent, sera l'objet plus loin d'une

étude quantitative histodynamique ; mais nous étudierons d'abord ici les signes histologiques du remodelage osseux dans leurs aspects qualitatifs.

Au niveau des surfaces osseuses des ostéons de l'os compact ou des travées de l'os spongieux, trois aspects peuvent être observés témoins chacun d'un fait histophysiologique différent :

1. la présence le long de la surface osseuse de cellules généralement alignées côte à côte, *les ostéoblastes*, séparées de l'os calcifié par une mince bordure non calcifiée, le liséré préosseux. Cet aspect signe l'apposition d'os nouveau par les ostéoblastes. Il s'agit d'un foyer d'ostéogénèse.
2. l'existence d'une *lacune* aux bords irréguliers encochant le bord de l'os. Cette lacune contient parfois quelques grandes cellules multinucléées, *les ostéoclastes*, et une discrète réaction fibreuse de la moelle avoisinante : c'est la lacune de résorption d'Howship, siège d'ostéoclasie. Les ostéoclastes font assez souvent défaut dans les lacunes qui peuvent se présenter comme des sortes de carrières désaffectées dans lesquelles la résorption a cessé et que n'a pas commencé à combler l'activité ostéoblastique. Ces lacunes sont le témoin soit d'une résorption active, soit d'une résorption passée, éteinte depuis plus ou moins longtemps.
3. des surfaces osseuses aux contours lisses et réguliers, dépourvues d'ostéoblastes, de liséré préosseux et d'encoches. Il s'agit de *surfaces inactives*, au repos, non impliquées à l'instant de l'examen dans le processus de remodelage.

La disposition de ces aspects varie avec la nature du tissu osseux examiné :

- dans l'os compact, le renouvellement des ostéons s'effectue ainsi : un bourgeon conjonctivo-vasculaire accompagné d'ostéoclastes creuse une cavité allongée dans l'os ancien. Une fois achevé le forage de cette cavité de résorption une activité ostéoblastique apparaît à la périphérie du bourgeon envahisseur, et la cavité s'emplit peu à peu des lamelles concentriques d'un nouvel ostéon (fig. I). Nous avons vu plus haut la signification des lignes cicatricielles que laisse derrière lui ce remodelage des ostéons. C'est dans la moitié extérieure de la corticale des os que ce remodelage paraît le plus actif.
- dans l'os spongieux, les travées, en constant remaniement, occupent dans un volume donné d'os un certain pourcentage volumétrique. Ce volume d'os compact présent à un moment donné dans un échantillon d'os spongieux dépend, comme nous le verrons plus loin, de l'équilibre instantané entre les deux processus d'ostéogénèse et d'ostéoclasie.

I - L'APPOSITION D'OS NOUVEAU

Elle est le fait des ostéoblastes qui élaborent une substance préosseuse apte à se minéraliser.

1. L'OSTEOBLASTE

a) - Morphologie

L'ostéoblaste est une cellule rectangulaire, ovulaire ou piriforme de 20 à 30 microns de diamètre dont le grand axe est en général perpendiculaire au bord osseux. Les détails de sa structure ont été précisés par la microscopie électronique.

- . son noyau, ovulaire, est situé au pôle cellulaire opposé à celui qui est en contact avec la travée osseuse. Il est limité par une membrane à deux feuillets, et est doté d'un nucléole très mobile lorsque la cellule est en cours de synthèse protéique.
- . son cytoplasme, basophile comme celui de toutes les cellules élaborant des protéines, a des prolongements anastomosés avec ceux des ostéoblastes et des ostéocytes voisins. En outre les ostéoblastes formant li-
sière le long de la zone d'apposition ne sont pas séparés les uns des autres comme pourrait le faire croire la microscopie optique, mais ils sont au contraire accolés les uns aux autres et réunis par des structures rappelant les desmosomes (Dudley et Spiro, 1961; Ascenzi, 1964).

Dans ce cytoplasme :

- le reticulum endoplasmique est formé presque totalement par des membranes rugueuses de type ergastoplasmique bordées sur leur versant extérieur par de fins granules osmiophiles, les ribosomes, de 150 Å de diamètre. Très riches en acide ribonucléique, ils expliquent la basophilie du cytoplasme. C'est à ce niveau que s'effectue la synthèse par l'ostéoblaste des précurseurs du collagène. Les sacs et citernes à parois lisses du reticulum endoplasmique paraissent stocker les produits de synthèse sous forme d'une substance homogène ou finement granuleuse dans laquelle Cameron (1963) a observé de très minces filaments dont il pense qu'il s'agit de tropocollagène. Sheldon et Kimball (1962) ont constaté parfois la présence d'une fibrille collagène dans la cellule.

. l'appareil de Golgi, fait de vésicules lisses d'aspect feuilleté, est bien développé comme cela est habituel dans les cellules à synthèse protéique active. Sur les coupes décalcifiées et colorées par l'hématoxyline-éosine l'appareil de Golgi se dissout en laissant une vacuole juxta-nucléaire.

. les mitochondries, parsemées irrégulièrement dans tout le cytoplasme n'ont pas de caractère structural particulier. Elles contiennent comme celles des ostéocytes quelques rares granules minéraux qui deviennent nombreux et bien visibles après stimulation parathyroïdienne. Elles apportent l'énergie nécessaire à l'activité de synthèse de la cellule en convertissant ses apports alimentaires en ATP.

- . enfin l'ostéoblaste contient
 - quelques lysosomes chargés d'enzymes protéolytiques,
 - des granules de glycogène, des gouttelettes lipidiques, de la phosphatase alcaline, tous visibles grâce à des colorations spéciales spécifiques.

Lorsqu'il perd son activité fonctionnelle, l'ostéoblaste s'aplatit, sa basophilie cytoplasmique diminue, son corps de Golgi s'atténue, ses mitochondries sont moins nombreuses et il peut, soit être inclus dans la travée osseuse se transformant en ostéocyte, soit revenir réversiblement à l'état de cellule réticulaire. L'ostéoblaste ne se divise apparemment pas.

b)- Fonctions de l'ostéoblaste.

Sa fonction principale est d'élaborer la trame protéique de l'os, c'est à dire le collagène et la substance cimentante interfibrillaire. Il joue ensuite un rôle certainement important dans la minéralisation de la substance préosseuse dont il a fait la synthèse. L'élaboration peut être très active puisque chez le lapin en croissance l'ostéoblaste peut produire en trois jours deux à trois fois son volume de matrice protéique (Owen, 1963). Chez l'homme adulte, l'apposition quotidienne moyenne est d'environ 0,9 μ de substance préosseuse (Frost, 1962a).

Les fonctions de synthèse du collagène par l'ostéoblaste sont prouvées par des arguments topographiques et des arguments cinétiques.

- Topographiquement,

la formation de la matrice organique est un processus complexe qui, commencé au niveau de l'ergastoplasme de l'ostéoblaste, se complète en dehors de la cellule. Il existe d'ailleurs à la périphérie de la cellule un espace clair étroit ne contenant pas de fibrilles visibles, puis apparaissent de minces fibrilles collagènes enrobées dans une substance fondamentale amorphe ou contenant de rares filaments. Les fibrilles sont plus nombreuses et plus épaisses à mesure que l'on s'éloigne de l'ostéoblaste et leur structure périodique se fait de plus en plus évidente, leur période atteignant rapidement 640 Å°. Le stade initial de formation de la trame protéique est très court et cela explique que la couche périostéoblastique faite de substance amorphe encore très peu polymérisée soit extrêmement mince, les fibrilles collagènes paraissant en certains points presque au contact du cytoplasme de la cellule. La manière dont les molécules de tropocollagène synthétisées par l'ostéoblaste quittent la cellule n'est pas bien connue. Sheldon (1960) a cru pouvoir démontrer des communications directes entre les cisternes ergastoplasmiques du cytoplasme les plus périphériques et le milieu extérieur, passant à travers la membrane cellulaire.

- Les études cinétiques utilisant des isotopes ont prouvé d'autres faits :
 - . le glycocolle marqué (Ponlot, 1960), la glycine marquée (Carneiro et Leblond, 1959; Young, 1963) sont retrouvés d'abord dans les ostéoblastes puis dans la substance pré-osseuse. De même, après avoir été introduite dans le milieu de culture, la proline marquée (Fitton-Jackson, 1960) est retrouvée dans le réticulum endoplasmique d'ostéoblastes en culture.

A coté du collagène l'ostéoblaste synthétise aussi des mucopolysaccharides qui vont constituer la substance interfibrillaire et jouer un rôle dans la calcification, et d'autres protéines parmi lesquelles les enzymes sont les plus importants.

c) - Influences hormonales, vitaminiques et physiques intervenant sur les fonctions de l'ostéoblaste.

. HORMONES

- *L'hormone somatotrope* hypophysaire stimule l'activité ostéoblastique. Les injections de STH font apparaître en grand nombre sur les surfaces osseuses de l'animal des ostéoblastes d'aspect actif, rectangulaires, pseudo-épithéliaux (Asling, 1950). Dès 1934, Gaillard avait noté que des cultures d'ostéoblastes faites en présence de cultures d'hypophyse montrent une nette accélération de l'ostéogénèse. Vaes et Nichols (1962) ont observé que l'incorporation osseuse de la glycine marquée au C 14 qui témoigne de la synthèse du collagène, baisse chez les rats hypophysectomisés et remonte lors de l'administration de STH. Cette hormone stimule l'activité des ostéoblastes mais selon ces auteurs n'accroît pas leur nombre.
- *La thyroxine* ralentit l'incorporation osseuse de la glycine marquée et inhibe donc la synthèse des fibres collagènes (Vaes et Nichols, 1962).
- *Les oestrogènes* ne stimulent pas les ostéoblastes et n'accroissent pas l'ostéof ormation. Leur effet osseux principal, comme l'ont montré les études avec le Ca 45, est une réduction de la résorption ostéoclastique (Eisenberg, 1960), mais leur influence sur l'os varie beaucoup avec l'espèce et le sexe des animaux étudiés (Budy, 1962) : la réponse ostéogénique est très marquée chez les oiseaux, assez nette chez la souris, nulle chez le rat et dans les autres espèces de mammifères, y compris l'homme.
- *La testostérone* agit, selon Eisenberg (1960), comme les oestrogènes en réduisant l'ostéoclasie mais a un effet moins puissant que ces derniers. Elle n'accroît pas l'incorporation de la glycine marquée dans la substance osseuse (Vaes et Nichols, 1962). Les stéroïdes androgènes du cortex surrénal agissent identiquement. Parmi les stéroïdes anabolisants synthétiques, la 17-ethyl-19-nor-testostérone (nilevar) a un effet anabolisant sur la synthèse des mucopolysaccharides sulfatés de l'os (Kowalewski, 1957, 1958, 1959) et, associé au phosphate de

calcium, provoque la prolifération, la différenciation des ostéoblastes et une synthèse collagène active de leur part (Belanger, 1960).

- *l'hormone parathyroïdienne*, en dehors de son effet très marqué de stimulation de l'ostéoclasie, entraîne la transformation des ostéoblastes en cellules fusiformes ou "spindle-cells" ou leur fusion en ostéoclastes. De Voogd van der Straaten (1963) a montré que l'incorporation de glycine marquée dans le collagène produit in vitro par les ostéoblastes de radius d'embryon de souris mis en culture est sensible à l'extrait parathyroïdien. Celui-ci, ajouté à faibles doses au milieu de culture inhibe la synthèse du collagène. Son effet peut être contrecarré par l'acide nicotinique ou la nicotinamide.
- *les gluco-corticoides* surrénaux paraissent entraver l'activité ostéoblastique. Ils retardent la formation du cal et ont probablement une action freinatrice sur la prolifération ostéoblastique. La cortisone ralentit à la fois la synthèse du collagène (Vaes et Nichols, 1962) et celle des mucopolysaccharides (Kowalewski, 1958).
- *l'insuline*, ajoutée in vitro dans un milieu d'incubation où se trouvent des tranches d'os, accroît d'environ 30% l'incorporation de la glycine marquée dans la matrice osseuse, donc la synthèse du collagène (Vaes et Nichols, 1962).

. VITAMINES

- *la vitamine C*, indispensable à l'édification du collagène conjonctif, l'est aussi à la formation de la substance pré-osseuse (Wolbach, 1933). Dans l'avitaminose C, l'ossification cesse.
- *la vitamine D* qui stimule la résorption osseuse favorise peut être aussi la construction ostéoblastique car chez le rat recevant de fortes doses de vitamine D on observe les épaisses bordures ostéoïdes du rachitisme hypervitaminique de Ham et Lewis. Mais cet ostéoïde est pathologique et a des propriétés calcaïfines réduites.

. *LES ACTIONS MECANIQUES* s'exerçant sur le squelette sont parmi les moteurs essentiels de l'activité ostéoblastique. L'immobilisation de l'os, l'absence de toute sollicitation musculaire engendrent l'ostéoporose. A l'inverse un surcroît d'activité engendre l'ostéosclérose.

2. LA SUBSTANCE PREOSSEUSE

produite par les ostéoblastes se dépose en une mince bande située entre l'alignement ostéoblastique et l'os déjà minéralisé. Cette bande comporte deux zones distinctes dont l'aspect, l'histo-chimie et la signification physiologique diffèrent :

- l'une est le liséré préosseux proprement dit fait de substance organique non calcifiée, situé entre les ostéoblastes et la zone qui fait la transition avec l'os calcifié. Cette zone est
- le front de calcification, ou ligne frontière, ou ligne

d'arrêt. Elle marque l'imminence de la calcification. (fig. 1). Elle peut exister isolément sans liséré préosseux visible, celui-ci se calcifiant d'emblée dans sa totalité. (Matrajt, 1967).

a/ - Le liséré préosseux

Il existe normalement dans l'os du sujet adulte au niveau des zones d'apposition, et a en moyenne 9 μ de large, la calcification de la substance préosseuse produite à raison de 0,9 μ par jour n'intervenant qu'environ dix jours après sa synthèse (Frost, 1962). Ce n'est qu'au delà d'une épaisseur de 10 μ que le liséré préosseux est pathologique et peut être alors dénommé "bordure ostéoïde". Ball (1963) admet le chiffre limite de 12 μ .

Optiquement homogène en microscopie optique, il présente en lumière polarisée une structure lamellaire alternante voisine de celle de l'os minéralisé et due à l'orientation différente des fibres collagènes dans des couches voisines. Ces lamelles sont cependant déposées d'une manière assez particulière puisque les couches isotropes sont larges et striées radiairement alors que les couches anisotropes sont minces et homogènes. Sur les microradiographies le liséré n'est visible que sur les films tirés avec un faible kilovoltage.

Coloré par la fuschine basique et le bleu d'aniline, le liséré n'est pas rigoureusement homogène, sa basophilie croissant à mesure que l'on se rapproche du front de calcification. Ce fait est dû sans doute à l'augmentation du nombre et de l'affinité des fonctions acides libérées au décours de la maturation de la substance préosseuse. Ainsi les groupes aminés libres se multiplient et vont persister dans l'os faiblement minéralisé, disparaissant lorsque la minéralisation se complète, et réapparaissant après décalcification par l'EDTA (Juster, 1967).

Sur l'os décalcifié coloré par l'hématéine-éosine-safran, le liséré apparaît rose-orangé, assez distinct du rose carmin de l'os minéralisé, mieux visible en l'absence de différenciation par l'alcool-acide.

Les réactions des polysaccharides et des mucopolysaccharides y sont négatives et le P.A.S. ne colore pas la substance préosseuse sauf lorsqu'elle a subi un traitement acide lors de la décalcification. Ce fait peut être rapporté à un état de polymérisation particulier ou à un caractère incomplet, inachevé des molécules. On peut aussi penser à une liaison très étroite entre la substance fondamentale cimentante et le collagène, cette liaison marquant les réactions histochimiques (Matrajt, 1964).

Le liséré préosseux est orthochromatique, c'est à dire bleu, avec le bleu de toluidine, comme on peut l'observer sur les coupes décalcifiées par le sequestrène. Il se colore en orange-franc par le solochrome-cyanine (Matrajt, 1966).

Avec la méthode à l'argent de Von Kossa modifiée par Gomori qui colore en noir les travées osseuses, le liséré préosseux reste incolore.

b/ - Le front de calcification

Bien qu'il se présente sous forme d'une ligne assez fine sur les colorations standard a en fait une certaine épaisseur: 4 à 5 μ . Il ne contient pas de calcium décelable à la microradiographie mais contrairement au liséré préosseux à une réactivité histochimique très intense. Sa positivité au P.A.S., sa métachromasie au bleu de toluidine et au bleu Alcian signent la présence des mucopolysaccharides. La métachromasie persiste tant que la calcification demeure faible et disparaît avec les mucopolysaccharides acides une fois la calcification osseuse achevée. De même la ligne frontière se colore en noir par le noir Soudan B et contient probablement des lipoprotéines à moins que le colorant lui-même hydrolysé ne colore les mucopolysaccharides. Le bleu d'aniline ne colore pas plus intensément le front de calcification que le liséré préosseux alors que le solochrome-cyanine le colore intensément en bleu, entre l'orangé du liséré préosseux et le gris-bleu de l'os. (Matrajt, 1966). Il est probable que les facteurs physiques jouent un grand rôle dans le mécanisme des colorations : les substances à grandes molécules donc les moins diffusibles colorent le liséré préosseux et les premières lamelles calcifiées sur une zone plus étroite que les colorants à petites molécules. Ainsi le bleu Alcian avec de grandes dimensions moléculaires diffuse moins bien et ne colore pas les lamelles encore peu calcifiées situées au voisinage du front de calcification.

C'est enfin ce front de calcification qui est fluorescent en lumière ultra-violette chez des animaux ou des malades ayant reçu une tetracycline avant leur mort (Milch, 1958). Le produit se dépose sur l'os récemment minéralisé et va bientôt se trouver enfermé dans l'os compact. Il y demeurera jusqu'à ce qu'un processus ostéoclastique lyse l'os. Ce procédé de marquage est relativement inoffensif, très commode et se prête très facilement à l'étude quantitative de l'apposition ostéoblastique. Le mécanisme du phénomène semble être l'adsorption de la tetracycline à la surface des sels minéraux de l'os. (Steendijk, 1964). Adsorbée sur toutes les surfaces osseuses, elle ne demeure pas fixée sur les surfaces au repos ou en résorption car elle en est "lavée" par les humeurs. Dans les zones en cours de minéralisation par contre, elle se trouve emprisonnée dans l'os. Ces faits sont confirmés par la constatation d'une fluorescence au niveau de toutes les surfaces osseuses chez des animaux sacrifiés immédiatement après l'administration de tetracycline.

Expérimentalement, de très fortes doses de tetracycline ont pu inhiber la minéralisation de la substance préosseuse chez des animaux à croissance rapide, peut-être en interférant par leur adsorption avec la croissance normale du cristal osseux (Bevelander, 1959, 1962).

Liséré préosseux et front de calcification apparaissent donc comme des zones de structure, de colorabilité et de signification physiologique différentes, et ces notions histologiques et histochimiques sont indispensables à la compréhension des faits observés dans l'ostéomalacie et le rachitisme.

3. LA CALCIFICATION DE LA SUBSTANCE PREOSSEUSE.

a/ - L'observation des faits.

La calcification de la substance préosseuse, observée au microscope électronique se traduit par l'apparition de cristaux minéraux sous forme de petits points ou de petits bâtonnets denses, isolés du collagène, puis emplissant les espaces interfibrillaires (Robinson, 1963). Ces premiers dépôts calciques désordonnés se distribuent irrégulièrement au niveau du front de calcification et vont ensuite se fondre en eux. Ces aspects expliquent la texture granuleuse du front de calcification telle qu'elle peut être observée en microscopie optique. Une sorte de "nuage" est souvent observé au microscope électronique aux points où les cristaux sont en formation et peut être interprété comme une concentration localisée d'ions Ca^{++} . La calcification des fibrilles n'est pas toujours identique mais peut s'effectuer selon trois modes (Ascenzi, 1967) :

- certaines fibrilles, surtout dans les zones interlamellaires, se calcifient d'emblée sur toute leur longueur avec apparition à leur niveau de longs cristaux en aiguilles.
- d'autres, dans les lamelles, se calcifient seulement au niveau de la bande dense de la grande période du collagène.
- d'autres enfin, également dans les lamelles, fixent les cristaux au niveau de la bande dense, puis dans un second temps complètent leur calcification sur toute leur longueur. Ce phénomène se produit surtout au cours de la deuxième phase lente de la calcification qui succède à une phase initiale rapide où la substance préosseuse se calcifie aux trois-quarts.

La rapidité de cette première phase a été bien démontrée par les observations de Robinson (1963) qui, en combinant l'autoradiographie au $\text{Ca } 45$ et la microscopie électronique a vu sur des coupes de métaphyse de tibia de rat le calcium marqué se déposer dans les quinze minutes suivant son injection le long des fibres collagènes. En trente minutes le calcium 45 est observé le long des bords des travées ou au bout de deux heures il est très abondant. Chez l'homme, cette phase rapide durerait environ quatre jours (Amprino et Engström, 1952).

Ultérieurement, selon un processus très lent, la calcification va se compléter peu à peu, et les isotopes vont continuer à se fixer sur les zones non encore totalement minéralisées. Cette deuxième phase dure des mois chez le chien (Lacroix, 1953), des années chez l'homme (Frost, 1964; Jowsey, 1964). Les microradiographies qui révèlent la différence de minéralisation existant entre deux ostéons ou deux travées voisines montrent bien que la calcification n'est pas d'emblée maximale.

Les ostéoblastes jouent certainement un rôle important dans la première phase de la calcification, et ne paraissent pas intervenir dans la deuxième phase (Frost, 1967). En effet :

- les clichés autoradiographiques et la microscopie électronique ont montré à Robinson (1963) que les particules β libérées par le Ca 45 semblent émaner des ostéoblastes et des ostéocytes, indiquant probablement la présence de calcium marqué dans leur cytoplasme.
- dans l'os métaphysaire il peut y avoir un liséré préosseux sous un ostéoblaste et une matrice totalement calcifiée sous un ostéoblaste voisin. Cela suggère que la substance préosseuse, lorsqu'elle est déposée n'est pas immédiatement prête pour la calcification et que la cellule peut encore avoir à intervenir sur elle pour la rendre calcifiable (Robinson, 1963).

b/ - Mécanisme histochimique de la calcification de la substance préosseuse.

Le collagène de l'os n'est pas physiquement ou chimiquement différent des collagènes tendineux ou cutanés, qui, eux, ne se calcifient pas. La matrice protéique osseuse possède donc une propriété particulière de fixer les sels calciques, et en particulier d'induire la naissance, c'est à dire la nucléation des premiers cristaux phospho-calciques qui ensuite croîtront par des mécanismes surtout physiques. Les motifs de déclenchement de cette nucléation cristalline initiale restent encore mal connus. Cependant, il est possible de distinguer parmi les facteurs de cette nucléation :

- des facteurs positifs capables d'accumuler aux sites de calcification les éléments nécessaires à la formation des micro-cristaux, ces éléments n'étant pas pourtant suffisants à eux seuls pour induire la nucléation.
- des facteurs négatifs, inhibiteurs de la calcification, dont l'élimination va permettre la minéralisation.

1. Facteurs nécessaires

Ils concernent d'une part la concentration des humeurs aux sites de calcification en ions P^{---} et Ca^{++} , d'autre part la structure du collagène qui doit être calcifié.

- pour que la substance préosseuse puisse se minéraliser, il faut qu'à son niveau la teneur en ions Ca^{++} et P^{---} soit suffisante c'est à dire que le produit calcémie X phosphorémie, exprimées en mg. soit supérieur à 2500. Au dessous de ce chiffre de larges bordures ostéoïdes apparaissent au niveau des zones d'apposition par défaut de calcification, et les cristaux déjà constitués cessent leur croissance.
- la nucléation cristalline exige une configuration moléculaire du collagène sous forme de fibrilles à structure périodique de $640 \text{ \AA}$ (Glimcher, 1959).

En effet l'addition dans une solution de phosphate de calcium stable de fibrilles de collagène à périodicité de $640 \text{ \AA}$

suscite in vitro, en dehors de toute activité cellulaire ou enzymatique, un dépôt minéral que des fibrilles collagènes à périodicité différente ne suscitent pas. Selon Glimcher la nucléation dépend probablement de l'agencement stéréochimique réciproque de certaines chaînes latérales des acides aminés constituant les macromolécules des fibrilles de collagène natif. Certains groupes polaires des molécules de collagène sont certainement susceptibles de servir de point de départ à la calcification car si l'on neutralise par exemple les groupes NH_3^+ de la lysine ou de l'hydroxylysine sans modifier autrement la structure de la molécule, la matrice protéique perd partiellement la capacité de se minéraliser (Glimcher, 1960). L'ostéoblaste pourrait éventuellement activer par son ATP ou un enzyme un acide aminé localisé en un point privilégié de la molécule de collagène (Robinson, 1963). Selon Glimcher, la minéralisation commencerait par la fixation de phosphore sur le collagène, le calcium se déposant ensuite.

2. Facteurs inhibiteurs

Ils assurent l'inhibition du processus de calcification et c'est leur disparition qui permet à la minéralisation de s'amorcer. Deux facteurs principaux ont été jusqu'ici reconnus :

- des *mucopolysaccharides acides sulfatés* dont surtout l'acide chondroïtine-sulfurique.
- des *pyrophosphates*.

. Partout où survient la calcification dans l'os une formation très rapide de *mucopolysaccharides acides sulfatés* est observée : les autoradiographies faites avec du S 35 montrent une fixation importante de l'isotope dans les régions en cours d'ossification (Weatherell, 1964). Ces mucopolysaccharides semblent doués d'une faculté calcopexique, les groupements acides de l'acide chondroïtine sulfurique exerçant une attraction sur le calcium (Sobel, 1957). On peut supposer (Glimcher, 1962) que ces mucopolysaccharides ne peuvent fixer le calcium tant qu'ils sont liés au collagène et c'est grâce à cette union avec le collagène qu'ils protègent la peau et les tendons de la calcification. La cellule ostéoblastique serait capable par ses enzymes ou son ATP de stimuler les sites de minéralisation en libérant du collagène les mucopolysaccharides. En effet l'inhibition ou la stimulation de la synthèse des mucopolysaccharides acides sulfatés ne retentit pas parallèlement sur la calcification alors que l'inhibition de l'ATP inhibe le processus de minéralisation (Weatherell, 1964). Dans l'ostéogénèse imparfaite congénitale où le collagène est normal et l'os existant normalement minéralisé, la raréfaction osseuse vient du fait que l'ostéof ormation ne survient pas dans certaines zones contenant une quantité anormalement élevée de mucopolysaccharides acides (Spencer, 1962; Little, 1963). Les mucopolysaccharides chargés - bloqueraient les sites chargés + du collagène. La rupture des liens entre les mucopolysaccharides et le collagène permettrait à la calcification de s'amorcer.

. Les *pyrophosphates* inhiberaient aussi le processus de minéralisation, en se liant au collagène (Salo, 1950), en s'adsor-

bant à sa surface. C'est l'action d'une pyrophosphatase, présente dans l'os en cours de calcification (Cartier et Picard, 1955) qui permettrait la minéralisation (Fleisch, 1964). On peut rapprocher de cette pyrophosphatase la phosphatase alcaline dont on sait depuis Robison (1923) qu'elle est nécessaire in vivo à la minéralisation de la substance préosseuse comme en témoignent les lésions osseuses de l'hypophosphatasie du nourrisson. Son taux sanguin est parallèle à l'activité des ostéoblastes mais son mode d'action sur la calcification reste mystérieux. On a longtemps pensé qu'elle créait un enrichissement local en ions PO_4^{---} , augmentant localement le produit $\text{PO}_4^{---} \times \text{Ca}^{++}$ et déterminant alors la cristallisation. En fait le pH de 9,4 où la phosphatase agit le mieux est absent des humeurs, le taux des esters phosphoriques de ces dernières est trop faible pour que la quantité d'ions PO_4^{---} libérés soit significative, et on pense actuellement qu'elle agit en modifiant la substance intercellulaire préosseuse pour en accroître les propriétés calcaïfines.

Malgré les incertitudes de nos connaissances sur les mécanismes complexes et intriqués de la minéralisation de la substance préosseuse, il apparaît que l'ostéoblaste y tient une place majeure par son aptitude à synthétiser le collagène et les mucopolysaccharides, à apporter les ions minéraux aux sites de calcification, à agir par ses enzymes ou son ATP sur les inhibiteurs de la calcification.

II - LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE

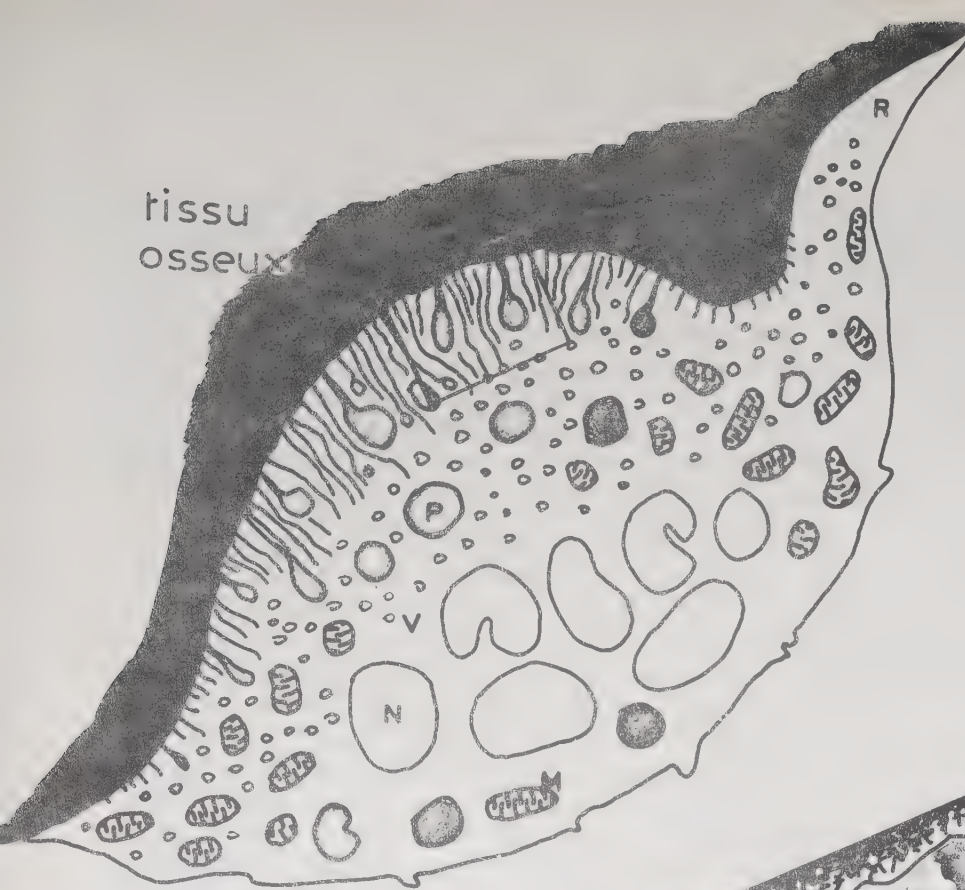
Elle est signée par la présence des lacunes de résorption décrites en 1817 par Howship qui contiennent ou ont contenu les agents actifs de cette résorption : les ostéoclastes. Décrits pour la première fois en 1873 par Kölliker, ils ont été considérés pendant très longtemps selon les conceptions devenues classiques de Pommer (1925) comme les agents exclusifs de la résorption osseuse.

1. L'OSTEOCLASTE

C'est une grande cellule multinucléée de forme très variable et de diamètre moyen oscillant entre 20 et 100 μ .

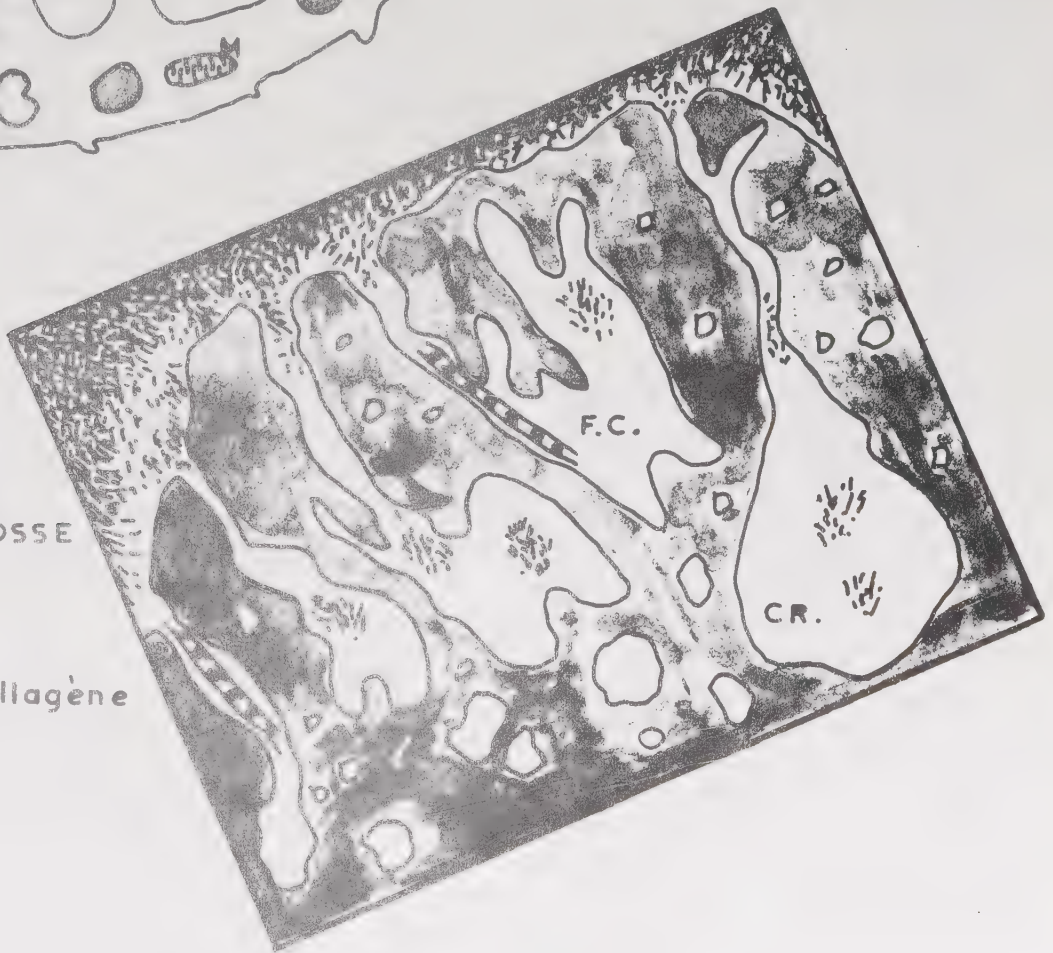
a) - Les noyaux de ce plasmode sont en général au nombre de 10 à 30 mais peuvent atteindre la centaine. Dans les cellules jeunes ils sont arrondis, clairs et nucléolés, dans les cellules adultes ou âgées ils sont allongés, plissés, hyperchromatiques. Ces noyaux ont en microscopie électronique une membrane nucléaire faite de deux feuilletts dont le plus externe n'a à son contact qu'un petit nombre de particules ribosomiales.

b) - Le cytoplasme, très vacuolaire, a un aspect "mousseux" en microscopie optique, et est très riche en organites cytoplasmiques dont le microscope électronique a bien permis d'étudier la structure et la répartition. Il est basophile lorsque la cellule est jeune et cette basophilie, due à la présence d'acide



tissu
osseux

N: noyau
P: pinosome
R: zone de repos
V: vacuoles
M: mitochondrie



DÉTAILS DE LA
BORDURE EN BROsse

CR.: cristaux

F.C.: fibrille collagène

L'OSTÉOCLASTE (d'après Hancox et Boothroyd)

ribonucléique disparaît sous l'effet de la ribonucléase (Mitrović, 1964). Plus tard la cellule active adulte devient éosinophile (Arey, 1960).

Du côté où l'ostéoclaste est en contact avec la travée osseuse, on remarque en microscopie optique que les vacuoles sont particulièrement nombreuses et qu'existe assez souvent une sorte de bordure en brosse striée perpendiculairement au bord de l'os. Les examens en microscopie électronique ont précisé ces aspects (Robinson, 1963; Hancox et Boothroyd, 1963) (Planche IV).

- *la bordure en brosse* ou membrane "froncée" correspond à de multiples replis de l'enveloppe cytoplasmique qui émet des sortes de pseudopodes séparés entre eux par des fentes d'aspect canaliculaires elles-mêmes en relation avec un ensemble de vacuoles et de vésicules. Des enregistrements cinématographiques montrent que les plis se meuvent d'une manière ondulatoire in vitro et qu'il y a dans l'ostéoclaste une pinocytose, c'est à dire l'englobement par le cytoplasme cellulaire de vacuoles péricellulaires qui migrent ensuite vers le centre de la cellule (Hancox et Boothroyd, 1961). Un ensemble de canalicules très fins ou plus larges conduit à de petites vésicules sacciformes ou à de larges vacuoles baptisées "pinosomes". Tous ces canaux ainsi que les pinosomes les plus périphériques contiennent des cristaux minéraux. Hancox et Boothroyd ont, les premiers, constaté l'existence de fibrilles collagènes entre les plis de la bordure en brosse. La striation caractéristique des fibrilles est bien visible sur les clichés et peut même être retrouvée dans les pinosomes distaux volumineux. Des fibrilles partiellement déminéralisés sont aussi observés dans cette zone. Cette zone de la bordure en brosse permet un vaste contact entre la cellule et la substance osseuse et permet à une sorte de continuité de s'établir entre la cellule et l'espace extracellulaire. Il y a à ce niveau ingestion active manifeste par la cellule des débris de l'os désintégré et c'est le pôle actif de la cellule. A coté de cette zone active du cytoplasme existent des
- *zones de repos* ou la membrane plasmique de l'ostéoclaste est lisse en regard d'une substance osseuse intacte. Là le cytoplasme est pauvre en organites (vésicules lisses du reticulum endoplasmique, ribosomes de l'ergastoplasme, mitochondries) et il a une apparence amorphe, finement granuleuse. La membrane suit étroitement le contour osseux, sauf en de rares points où elle forme quelques courtes invaginations vers l'intérieur de la cellule. Des cristaux minéraux libres ont pu être observés dans ces cavités. La pinocytose est donc très réduite et il n'y a pas non plus à ce niveau des signes d'élaboration sécrétoire.
- Entre les zones de repos et la zone de résorption existent des *zones de transition* où apparaissent sans figurer de bordure "froncée" d'assez nombreuses vésicules cytoplasmiques proches de la membrane plasmique et de plus nombreuses et plus profondes invaginations de cette dernière. On trouve aussi dans ces formations des cristaux minéraux.

A coté de toutes ces formations vacuolaires liées à l'activité de résorption de l'ostéoclaste il existe dans son cytoplasme un réticulum endoplasmique bien développé et de nombreuses mitochondries qui, comme celles des ostéoblastes et des ostéocytes, peuvent contenir entre leurs crêtes de petits granules calciques (Peachey, 1962). Ces mitochondries, peu nombreuses près de la bordure en brosse sont surtout réparties au pôle cellulaire opposé au pôle de résorption.

2. MODIFICATIONS DE LA STRUCTURE DE L'OS AU CONTACT DE L'OSTÉOCLASTE.

L'ostéoclaste, plaqué contre le fond de la lacune qu'il a creusée est en étroit contact avec la surface osseuse. Il est très souvent séparé de l'os calcifié par un très fin liséré décalcifié où l'os situé au contact de la bordure en brosse est disloqué sur une profondeur d'un à deux μ . Les fibrilles collagènes les plus proches de l'ostéoclaste sont partiellement ou complètement dépourvues de cristaux minéraux, et ceux-ci se trouvent dispersés au hasard autour d'elles. Plus loin, entre les fibrilles collagènes encore minéralisées existent des fentes qui paraissent avoir été laissées par le retrait de la fraction minérale interfibrillaire. Il se pourrait donc que la perte de la substance minérale soit le stade initial de la résorption osseuse, et qu'elle soit suivie par la dislocation des liens fixant les cristaux aux fibrilles et enfin par la digestion fibrillaire (Robinson, 1963). En fait, ce dernier auteur admet que tous ces processus peuvent avoir cours ensemble au même moment.

Par ailleurs, contrairement à l'opinion classique selon laquelle l'ostéoclaste ne peut résorber que l'os calcifié, Mitrovic (1964) a pu observer un ou plusieurs ostéoclastes encochant une large bordure ostéoïde. Il semble donc qu'au moins dans certaines conditions pathologiques les ostéoclastes puissent aussi attaquer la substance préosseuse non calcifiée et agir sur la trame protéique, la décalcification n'étant que la conséquence de cette action protéolytique.

Les ostéoclastes, étroitement plaqués contre la surface osseuse, protègent l'étroite zone située en la cellule et l'os des liquides extracellulaires voisins. Il semble donc que puissent s'établir dans cette zone, ce "front de décalcification" des concentrations ioniques et des conditions de pH protégées par la cellule d'une éventuelle équilibration venant du milieu intérieur.

3. MECANISMES HISTOCHIMIQUES DE LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE.

Ils demeurent mal connus, mais on peut admettre la sécrétion par l'ostéoclaste d'une part d'agents déminéralisants capables de solubiliser la fraction minérale, d'autre part d'agents susceptibles d'hydrolyser la matrice organique de l'os. Le caractère successif ou simultané des deux phénomènes sera ensuite discuté.

a/ - La solubilisation de la fraction minérale

Elle est démontrée par la présence de cristaux minéraux en voie de dissolution dans les vacuoles de l'ostéoclaste proches de

la bordure en brosse. Elle requiert donc un mécanisme actif de la part de la cellule.

Des observations récentes (Vaes, 1967) ont montré qu'en culture de tissus la résorption osseuse provoquée par les extraits parathyroïdiens s'accompagne d'une libération accrue d'acide dans le milieu. L'actinomycine D qui inhibe la résorption prévient également l'acidification du milieu et empêche l'effet hypercalcémiant de l'hormone parathyroïdienne. Il est donc logique d'admettre que l'acidification du milieu est liée à la résorption osseuse qui s'y exerce.

Cette observation rejoint l'hypothèse ancienne selon laquelle c'est par sécrétion d'acide que l'ostéoclaste dissout la fraction minérale de l'os. C'est très probablement l'excrétion d'acides organiques produits dans les cellules sous l'effet de la parathormone qui détermine l'acidification du milieu. L'acide lactique est le plus abondamment libéré dans un milieu contenant des fragments osseux de souris et auquel on ajoute de la parathormone (Vaes et Nichols, 1962). Walker (1961) a suggéré que les ostéoclastes manquent d'enzymes pour détruire l'acide lactique qui peu à peu abaisse le pH local jusqu'à un chiffre où les cristaux d'hydroxyapatite deviennent solubles. On a montré que les cristaux des couches périphériques de l'os sont susceptibles d'une dissolution rapide en milieu aqueux à un pH inférieur à 6,8.

L'acide citrique libéré en quantité beaucoup moins importante que l'acide lactique (il représente 5 % des ions acides libérés) peut agir, en dehors de son acidité par sa qualité de chélateur du calcium et, fixé à la surface du minéral; il en augmente la solubilité (Neuman et Neuman, 1958). Cette hypothèse a trouvé dans certaines expériences de Hartles (1965) faites sur des rats carencés en calcium, en vitamine D ou en phosphore et chez lesquels on a dosé le citrate osseux et le citrate sérique des arguments de confirmation. In vivo la parathormone qui stimule la résorption augmente le taux du citrate sérique (Firschein, 1963) et du citrate osseux, mais ce dernier ne diminue pas après parathyroïdectomie. La vitamine D qui active aussi la résorption accroît la citrémie (Firschein, 1963), accroît le citrate de l'os qui est peu abondant dans le rachitisme et dont le taux remonte dans le rachitisme traité. Ces faits ne suffisent pas à démontrer que l'excrétion de citrate par les cellules osseuses est avec certitude la cause de la résorption et n'est pas la conséquence de la résorption. On n'a pas pu encore confirmer cette acidification par la mesure du pH aux sites de résorption, mais Cretin (1951) a pu montrer indirectement en utilisant des indicateurs de pH que les zones de résorption étaient acides.

b/ - La "digestion" de la trame organique par l'ostéoclaste.

Elle est prouvée par l'observation de fibrilles de collagène déminéralisées dans les vacuoles de la cellule d'où elles disparaissent. Les ostéoclastes ont in vitro un pouvoir protéolytique énergétique, et sont dotés d'un très important équipement enzymatique, supérieur à celui des ostéoblastes; dont l'activité maximale s'exerce en milieu acide. Parmi les nombreux enzymes capables d'attaquer la substance fondamentale protéique et le colla-

gène il faut citer :

- ceux capables de digérer les mucopolysaccharides : hyaluronidase, β -glycuronidase, β -N-acetylglucosaminidase, β -galactosidase,
- ceux actifs sur les protéines : cathepsines, collagénase, leucine-aminopeptidase,
- ceux actifs dans le métabolisme cellulaire : phosphatases acides, phosphamidase, cytochrome-oxydase, dehydrogénases succinique, malique, lactique et glutamique, diphosphopyridine nucléotide, triphosphopyridine nucléotide (Cabrini et Schajowicz, 1962). Les ostéoclastes ne contiennent pas de quantité appréciable de phosphatase alcaline.

La plupart des enzymes protéolytiques sont localisés dans des granules cytoplasmiques sphériques, distincts des mitochondries et des microsomes, et qui ont les caractères des lysosomes (Warner, 1964). Ces granules sont abondants dans le cytoplasme des ostéoclastes (Hancox et Boothroyd, 1963). La libération globale des enzymes lysosomiaux peut se faire sous l'effet de divers agents chimiques ou physiques. Elle se fait in vitro dans les cultures de tissu osseux sous l'effet de la parathormone. Il existe aussi des enzymes non lysosomiaux qui ne sont pas stimulés par la parathormone (Vaes, 1967) : la phenylphosphatase alcaline, associée aux microsomes, et la catalase.

Il est très probable que c'est le déversement des enzymes lysosomiaux dans la lacune de résorption qui entraîne la lyse de la fraction protéique.

c/ - Succession ou simultanéité des deux phénomènes ?

Il n'y a pas de réponse définitive à cette question, et déjà les hypothèses de Robinson et de Mitrovic citées plus haut étaient différentes.

On peut admettre comme fait primitif :

- soit une destruction de la trame protidique qui entraîne la désagrégation du matériel minéral et sa solubilisation,
- soit une déminéralisation des fibrilles collagènes qui entraîne leur disparition secondaire sous l'effet des enzymes. La constatation de fibrilles déminéralisées dans les ostéoclastes tend à accréditer cette hypothèse (Hancox et Boothroyd, 1963). Cependant la présence de cristaux libres non encore dissous dans la cellule n'est pas compatible avec l'hypothèse d'une véritable dissolution chimique préalable de la fraction minérale (Vaes, 1967).
- une troisième hypothèse pourrait être celle d'une dissolution de la substance fondamentale mucopolysaccharidique interfibrillaire, la disparition de ce ciment interne libérant les fibrilles qui perdent alors leurs cristaux, et cela expliquerait qu'on retrouve à la fois du collagène et des cristaux dans les cavités de pinocytose de la cellule.

On voit donc que, comme celui de la minéralisation de la substance préosseuse, le mécanisme de la résorption de l'os calcifié reste mal connu. Cette résorption ostéoclastique présente

de la naissance à la mort dans le squelette humain, occupe des sites dont la surface est beaucoup moins importante que celle des sites d'apposition. En effet il a été montré (Johnson, 1962) qu'un ostéoclaste peut détruire dix fois plus d'os qu'un ostéoblaste peut en élaborer pendant le même temps. De ce fait les ostéoclastes sont sur les coupes *dix fois plus rares que les ostéoblastes*.

4. INFLUENCES HORMONALES, VITAMINIQUES ET PHYSIQUES INTERVENANT SUR LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE.

a) - HORMONES

- . *l'hormone parathyroïdienne* stimule vivement par action directe sur l'os la résorption ostéoclastique et entraîne tant chez l'animal qu'in vitro la multiplication des ostéoclastes avec libération du calcium. La répétition des injections aboutit à des lésions semblables à celles de l'ostéose parathyroïdienne.
- . *la thyroxine* accroît l'ostéoclasie par l'intermédiaire d'une hyperparathyroïdie secondaire à l'hyperphosphatémie qu'entraîne l'hormone en mobilisant le phosphore osseux (Baud et Dupont, 1964).
- . *la thyrocalcitonine* inhibe la résorption osseuse avec diminution du nombre des ostéoclastes et augmentation de la masse osseuse chez des rats parathyroïdectomisés traités pendant quatre semaines par l'hormone (Foster, 1966).
- . *les gluco-corticoïdes surréniaux* dépriment l'ostéoclasie mais moins fortement que l'ostéoblastose (Villanueva, 1964a).
- . *les oestrogènes* et les stéroïdes androgènes inhibent la résorption osseuse chez les rongeurs, les premiers étant surtout actifs chez le jeune rat, les seconds chez la souris (Eisenberg, 1960.)

b) - VITAMINES

- . *la vitamine A* stimule la résorption ostéoclastique comme on peut l'observer expérimentalement autour de cristaux de vitamine A placés sur des fragments osseux greffés (Barnicot, 1951).
- . *la vitamine D* accroît la résorption osseuse de l'os normal : c'est l'effet Carlsson - (1954). En effet la première modification observée chez le rat après l'administration de fortes doses de vitamine D est une résorption très importante des travées osseuses métaphysaires (Storey, 1960). L'action exercée est une action directe puisqu'on peut l'observer sur des fragments osseux transplantés dans le cerveau de la souris et mis en présence de cristaux de calciférol (Barnicot, 1948). Elle exclurait pourtant (pas pour Crawford (1957) et Rasmussen (1967) toute intervention des parathyroïdes.

c) - INFLUENCES PHYSIQUES

Les pressions exercées sur un os peuvent produire à leur point d'application une stimulation de la résorp-

tion ostéoclastique, surtout si elles s'appliquent suivant une direction différente de celle des lignes de force qui parcourent l'os et déterminent l'orientation des travées osseuses.

5. A COTE DE LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE, PEUVENT EXISTER D'AUTRES PROCESSUS DE RESORPTION OSSEUSE.

Nous ne rappellerons pas les aspects de l'ostéolyse périostocytaire étudiée plus haut.

Une résorption sans ostéoclastes dite résorption lisse ou halistérèse (Kilian, 1857) avec retour du tissu osseux à l'état de substance préosseuse a été autrefois soutenue. Elle surviendrait selon Leriche et Policard en cas d'hyperémie osseuse, et Meyer (1961) a pu observer au microscope électronique une résorption périphérique acellulaire dans les lésions de l'ostéoporose post-traumatique.

Par ailleurs grâce à des études couplant colorations spéciales et microradiographies des mêmes tranches d'os, Bohatirchuk (1966) a observé préalablement à l'ostéolyse une métachromasie des bords osseux et une augmentation de leur transparence aux rayons X. Il a dénommé ce phénomène "calciolyse" et pense que le tissu osseux préalablement modifié serait ensuite livré à des phagocytes et en particulier aux ostéoclastes.

III - HISTOGENESE DES CELLULES OSSEUSES

L'origine, la différenciation, la destinée des cellules participant activement au remodelage osseux haversien, spongieux ou périosté sont encore discutées. Elles sont pourtant capitales à connaître puisque c'est de l'évolution cytodynamique des ostéoclastes, des ostéoblastes, des ostéocytes que dépendent l'activité et l'équilibre des facteurs du remodelage.

Nous distinguerons les faits classiques et la séduisante conception uniciste qu'a proposée Frost pour expliquer l'histogénèse des cellules osseuses, les données anciennes et la séquence que propose Frost n'étant d'ailleurs pas incompatibles.

- Classiquement on admet que l'ostéoblaste et l'ostéoclaste proviennent probablement des cellules réticulaires de la moelle osseuse, c'est à dire de cellules conjonctives jeunes ou cellules mésenchymateuses. La filiation entre l'ostéoblaste et l'ostéocyte est évidente, mais entre l'ostéoblaste et l'ostéoclaste elle a été discutée, certains auteurs (Tonna, 1961) admettant que les ostéoblastes peuvent se changer en ostéoclastes, d'autres (Jee et Arnold, 1953) admettant une succession inverse. La possibilité pour les deux types de cellules de revenir à l'état de cellules réticulaires est généralement admise.

Trueta (1962) a cru pouvoir établir une autre origine pour les ostéoblastes qu'il fait provenir des cellules endothéliales des capillaires sanguins de la moelle.

Selon Frost (1963b, 1965) toutes les cellules osseuses proviennent selon une séquence déterminée de la différenciation

de la "cellule mésenchymateuse indifférenciée" ou "cellule-ancêtre" (Young, 1963), cellule conjonctive présente dans le voisinage des vaisseaux sanguins de la moelle. Une fois "activée" par un mécanisme hypothétique probablement extracellulaire, la cellule mésenchymateuse va se diviser en deux cellules-filles : l'une identique à la cellule mère assure la pérennité de la lignée ancestrale, l'autre va évoluer successivement vers les trois types de cellules osseuses. Cette cellule-souche pourrait de la même façon non pas évoluer vers la lignée osseuse mais vers les lignées fibroblastique ou chondroblastique.

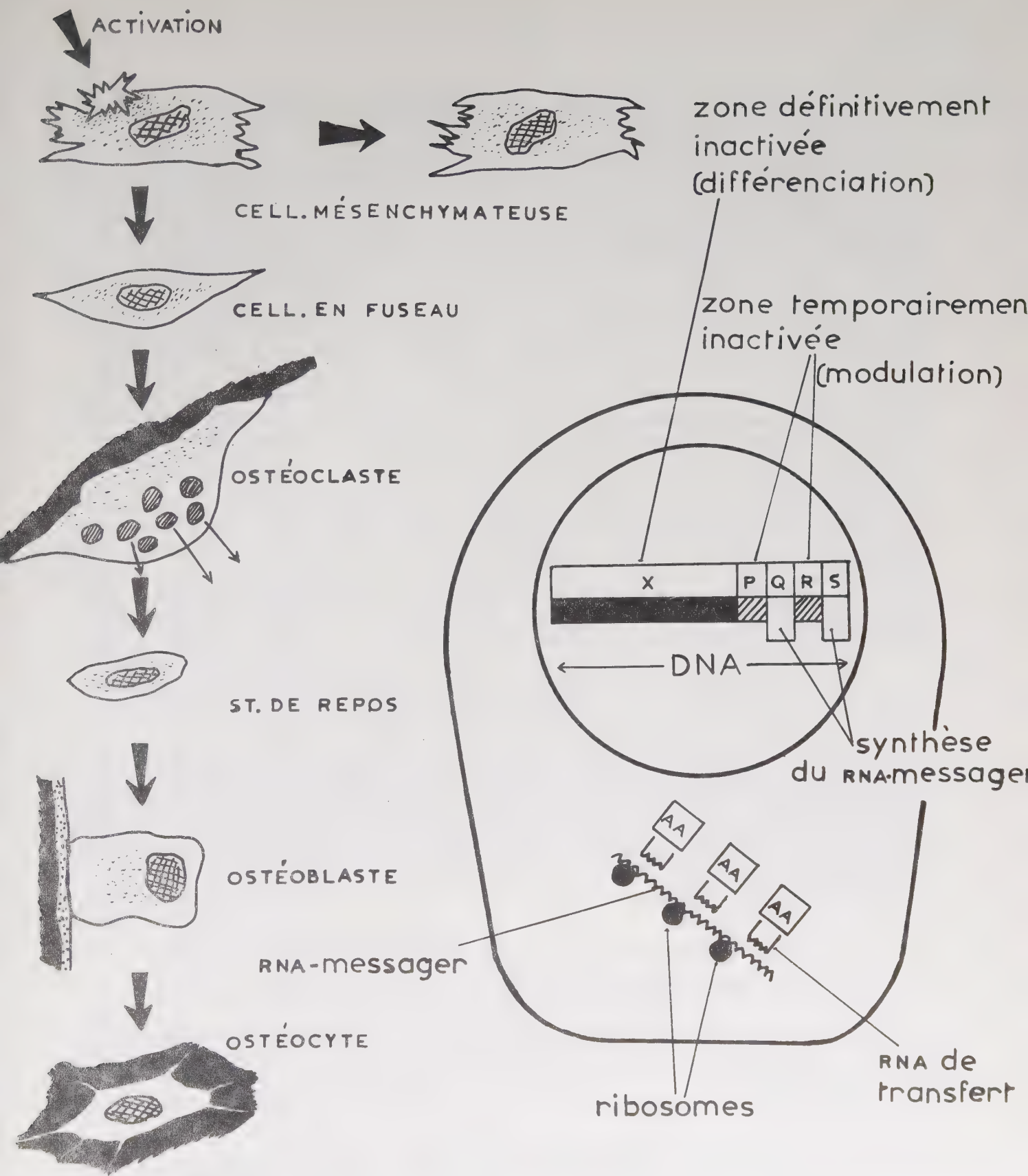
Dans la lignée osseuse la succession des stades cellulaires va obéir à une sorte de pré-programmation et se dérouler ainsi au niveau d'un même foyer de remodelage : (Planche V)

- la cellule-fille de la cellule mésenchymateuse qui amorce la lignée osseuse prend un aspect fusiforme (spindle-cell) et l'on peut observer ces cellules en fuseau dans la zone située entre les vaisseaux sanguins et le front de résorption.
- la cellule se multiplie par des mitoses très actives et se transforme en ostéoclaste. Celui-ci va exercer son activité de résorption pendant environ trois mois.
- chaque noyau de l'ostéoclaste après un stade de repos qui peut durer environ un mois devient un ostéoblaste.
- celui-ci soit est englobé dans la substance osseuse pour devenir un ostéocyte, soit retombe à l'état de repos.

Cette évolution durerait en tout environ cinq mois, le noyau vivant environ 160 jours, 80 à l'état d'ostéoclaste, presque autant à l'état d'ostéoblaste. Puisque les ostéoclastes et les ostéoblastes ne sont pas capables de se multiplier eux-mêmes à l'état de cellules métaboliquement très spécialisées, leur nombre dans un foyer de remodelage est étroitement déterminé par celui de la population de cellules mésenchymateuses initialement activées (Hattner et Frost, 1963). Ces faits ont permis à ces auteurs d'aborder l'étude mathématique quantitative de la descendance de la cellule-souche.

Cette théorie que Frost (1965) étend bien au delà des cellules osseuses, a été établie en ce qui concerne ces dernières grâce aux travaux faits chez l'animal par Kember (1960), Young (1963, 1964) et Owen (1963). Ces auteurs ont étudié les cellules avec la thymidine tritiée qui a la propriété de s'incorporer dans l'acide desoxyribonucléique des noyaux des cellules se préparant à se diviser. En outre d'autres arguments existent en faveur de la séquence : cellule mésenchymateuse, ostéoclaste, ostéoblaste :

- . dans le temps et dans l'espace, la résorption précède toujours l'apposition (Takahashi, 1964).
- . les ostéoblastes les plus anciens sont topographiquement les plus éloignés des sites de résorption (Enlow, 1963).
- . les corticoïdes qui font diminuer le nombre des noyaux des ostéoclastes freinent l'apparition des ostéoblastes (Frost, 1963).



Différenciation osseuse et modulation fonctionnelle de la cellule mésenchymateuse (d'après FROST)

- . les cellules en fuseau se trouvent plus près des ostéoclastes que des ostéoblastes.
- . le carbone injecté dans les artères du lapin apparaît dans les ostéoclastes mais non dans les ostéoblastes (Jee et Nolan, 1963).

Une question demeure : comment des cellules ayant un même capital génétique peuvent-elles exercer des fonctions aussi différentes que celles assurées par l'ostéoclaste et l'ostéoblaste dont les activités cytoplasmiques de synthèse sont si antithétiques ?

Toute la programmation de l'évolution cellulaire est inscrite dans le code nucléaire. D'après Young et Owen, on peut admettre que les informations génétiques codées dans l'ADN nucléaire peuvent être en partie définitivement et irréversiblement bloquées dès la différenciation amorcée. Le segment X (Planché V) est bloqué. Le reste de l'ADN que l'on appelle par exemple P,Q,R,S, est disponible pour transmettre le code génétique. Selon l'état fonctionnel de la cellule certaines parties de la zone PQRS peuvent être bloquées et d'autres actives : c'est la "modulation fonctionnelle" qui varie lorsque la cellule se transforme selon un programme lui-même préétabli par le noyau en un élément à fonctions différentes. Dans l'exemple choisi (fig. V) Q et S sont le siège de la synthèse de l'ARN-messager qui copie les informations génétiques fournies par l'ADN nucléaire. L'ARN de transfert passé dans le cytoplasme apporte aux ribosomes les acides aminés qu'ils vont utiliser pour la synthèse des chaînes polypeptidiques selon le canevas indiqué par l'ARN-messager.

L'action des hormones sur l'activité des cellules osseuses s'expliquerait par leur action sur le code nucléaire de la cellule mésenchymateuse où elles déclencheraient telle ou telle séquence du programme global enregistré dans le noyau.

Les travaux de Walker (1961) et de Walker et Seligman cités par Frost (1963a) suggèrent que la différence principale entre les possibilités de synthèse des ostéoclastes et des ostéoblastes est un enzyme manquant dans le cycle de Krebs. Si cela était une seule opération de modulation sur le code nucléaire de la cellule-mère mésenchymateuse serait nécessaire pour passer d'une cellule à l'autre.

D - ETUDE QUANTITATIVE DU REMANIEMENT OSSEUX

L'évaluation quantitative des deux phénomènes de résorption et d'apposition osseuse assurant le remodelage osseux permanent est nécessaire :

- pour comprendre avec précision l'histophysiologie de ce processus,
- pour suivre son évolution avec l'âge,
- pour aborder l'étude pathogénique des ostéoses diffuses,
- pour étudier enfin à son propos, sur un plan plus général, les phénomènes de la différenciation, de la sénescence et des réparations tissulaires.

Le tissu osseux est en effet un tissu privilégié qui garde, inscrites dans sa structure, les traces chiffrables des activités

cellulaires dont il a été le siège. En effet :

- . *l'apposition ostéoblastique* fournit un matériel d'étude unique des synthèses protidiques cellulaires puisque les protéines élaborées par l'ostéoblaste (collagène et mucopolysaccharides) sont insolubles et restent sur les lieux de leur synthèse, visibles, quantifiables, sous forme de liséré préosseux dont on peut mesurer le nombre, la surface, l'épaisseur.
- . *la résorption ostéoclastique* laisse derrière elle ses traces indélébiles, sous forme de lacunes d'Howship dont on peut aussi mesurer la surface.
- . *la quantité de tissu osseux* présente dans un volume donné d'os compact ou spongieux est une donnée mesurable. Elle est le reflet de l'équilibre passé entre les processus de résorption et d'ostéoformation. Elle fournit aussi le moyen de définition histologique des processus de raréfaction ou de condensation osseuse. On peut aller encore plus loin et calculer dans ce tissu osseux les pourcentages de substance osseuse non encore minéralisée, partiellement ou totalement calcifiée.

c'est par l'étude de ce "volume absolu osseux" ou "masse osseuse" que nous entamerons l'étude détaillée des faits quantitatifs du remodelage osseux.

I - LE "VOLUME ABSOLU OSSEUX" OU "MASSE OSSEUSE"

Dans un fragment d'os compact ou d'os spongieux, le volume absolu osseux (ou masse osseuse) représente le volume réellement occupé par du tissu osseux, à l'exclusion des espaces occupés par la moelle, les vaisseaux, les lacunes périostéocytaires. Ce volume s'exprime en pourcentage du volume total et inclut les canalicules périostéocytaires et les lisérés préosseux. Il est d'autant plus faible que la porosité de l'os considéré est plus grande.

1. MOYENS D'ETUDE

Ils font appel à trois sortes de techniques : pondérales, volumétriques, histologiques surtout.

- *les méthodes pondérales* consistent dans la pesée d'un fragment d'os sec dégraissé. Le poids est rapporté au volume du prélèvement, et ce poids spécifique est proportionnel au volume absolu osseux (Lindähl et Lindgren, 1962; Trotter, 1960; Saville, 1962).
- *les méthodes volumétriques* consistent à établir le volume absolu osseux en faisant appel au principe d'Archimède (Birkenhäger-Frenkel, 1962)
- *les méthodes histologiques* emploient des procédés directs ou indirects.

. Les procédés indirects consistent :

- à photographier la coupe d'un fragment osseux et à comparer le cliché à une gamme de photographies standard de référence. Chaque photographie de la gamme correspond à un volume absolu osseux donné (Beck et Nordin, 1960).
- à analyser au photomètre l'image microscopique de coupes d'os colorées en noir par l'hématoxyline. L'index photométrique, couplé avec le dosage du calcium des cendres d'un volume donné d'os, est proportionnel à la masse osseuse (Vost, 1963).
- à découper sur des photographies les surfaces occupées par l'os compact, à les peser et à rapporter ce poids au poids total de la photographie (Lindahl et Lindgren, 1962).

- . Les procédés directs consistent à calculer directement le pourcentage de la surface de la coupe occupée par les tissus osseux. Ce chiffre est égal au volume absolu osseux puisque dans une structure complexe poreuse le rapport des surfaces entre les deux éléments est égal au rapport entre les volumes de ces mêmes éléments (principe de Delesse). Pour ce calcul, il est possible d'utiliser un reticule gradué (Atkinson, 1965), ou quadrillé permettant la planimétrie des surfaces examinées (Van der Heul, 1964), mais la méthode la plus facile et la plus précise est celle faisant appel aux oculaires intégrateurs. Ceux-ci, comme l'oculaire intégrateur Zeiss I, superposent à la coupe un certain nombre de points dont certains se projettent sur l'os. Le nombre de ces derniers, rapporté au nombre total de points, représente un pourcentage égal à la masse osseuse (Frost, 1963a; Bordier, 1965; Sissons, 1967). Nous détaillerons plus loin cette méthode que nous avons employée.

La numération des canaux de Havers par mm^2 d'os cortical telle que l'a pratiquée Epker (1965) ne définit pas la masse osseuse mais la porosité.

2. RESULTATS NORMAUX - VARIATIONS AVEC L'AGE

Ils sont très différents suivant que l'on a affaire à l'os compact haversien ou à l'os spongieux.

- a) - Dans l'os compact cortical, le tissu osseux occupe 85 à 90 % du volume total de l'os.

Le volume absolu osseux mesuré au niveau de la corticale fémorale chez 80 sujets normaux de 20 à 90 ans décroît avec l'âge selon le tableau ci-dessous (Sissons, 1967)

Tranche d'âge	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	:+ de 80
Volume absolu osseux	94 %	93 %	92 %	91 %	89 %	90 %	87 %

Tableau 1

AUTEURS	Date	Methode	Os examiné	Nombre de cas	Agés extrêmes	Masse osseuse de 1'os spongieux
BECK et NORDIN	1960	Microphotographies comparées à une échelle de référence	Crête iliaque	?	?	env. 21 %
BIRKENHÄGER - FRENKEL et coll.	1962	Mesures volumétriques	crête iliaque	13	?	23 %
LINDAHL et LINDGREN	1962	Découpage et pesée de microphotographies.	Tibia	60	11-91	14 - 27 %
VAN DER HEUL et coll.	1964	Planimétrie microscopique	crête iliaque	15	?	23 %
BORDIER et coll.	1965	Etude histologique directe avec un oculaire intégrateur.	crête iliaque	9	24-82	18,2 % ± 2,7
MATRAJT et coll.	1967	idem	crête iliaque	13	23-63	19,7 % ± 3,4
SISSONS et Coll.	1967	idem	crête iliaque	80	20-90	14 - 22 %

Résultats des mesures quantitatives du "volume absolu osseux" ou "masse osseuse" au niveau de 1'os spongieux.

- SUJETS NORMAUX -

Il n'y a pas de différence nette entre les deux sexes jusqu'à 70 ans, l'âge au delà duquel la raréfaction est plus marquée chez la femme.

La porosité de l'os cortical croît avec l'âge par augmentation du nombre et du diamètre des espaces haversiens comme l'a montré Atkinson (1965) sur les corticales fémorales de 63 sujets normaux. La porosité augmente surtout dans la moitié interne de la corticale.

De même, au niveau des côtes, Epker (1965) a montré chez 140 sujets que la surface de la corticale diminue avec l'âge alors que le nombre et la surface des canaux de Havers s'accroît. Il faut noter à ce propos que le volume des côtes, comme le périmètre du crâne et le diamètre des os longs, s'accroissent après 40 ans alors que leur architecture interne se raréfie. Ce fait est dû à la positivité constante chez l'homme âgé du remaniement osseux périosté permanent.

b) - Dans l'os spongieux normal, le tissu osseux occupe 15 à 23 % du volume total de l'os. Les résultats varient avec les auteurs, les techniques employées, l'âge des sujets de référence. Ils sont résumés ci-dessus dans le tableau I.

- *l'évolution de la masse osseuse avec l'âge* a été bien étudiée par Sissons (1967) et Lindahl et Lindgren (1962) qui ont disposé d'un nombre important de sujets témoins normaux. Leurs résultats sont rapportés dans le tableau 2.

. les chiffres de Sissons montrent une dégression régulière de la masse osseuse entre 30 et 70 ans de 22 à 14 %. La perte en pourcentage absolu est assez analogue à celle de l'os compact (-7, -8%) mais, exprimée en pourcentage de la qualité d'os présent, la raréfaction de l'os spongieux est beaucoup plus importante que celle de l'os compact.

. les chiffres de Lindahl et Lindgren montrent une dégression plus irrégulière de la masse osseuse du spongieux tibial avec l'âge. Cette raréfaction osseuse physiologique survenant avec l'âge est confirmée par des études indirectes.

- Vost (1963) qui, par microphotométrie de coupes d'os colorées en noir par l'hématoxyline voit "l'index-photo" décroître d'une manière significative dans le spongieux vertébral de 92 sujets d'âge croissant.

- Saville (1962) qui, par pesées de fragments d'os sec et dégraissé de volume connu, observe la décroissance du poids spécifique de l'os spongieux iliaque avec l'âge.

- Ni Sissons, ni Lindahl et Lindgren n'ont trouvé de différence très significative *entre les deux sexes* dont l'involution squelettique sénile est identique. Arnold (1964), étudiant le spongieux vertébral de 78 sujets décédés par pesée des cendres de fragments osseux n'a pas trouvé de différence significative selon le sexe.

Tableau 2

AUTEURS	Nombre de cas	Os spongieux examiné	Tranches d'âge	14-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	> 80
SISSONS (1967)	80	Crête iliaque	MASSE OSSEUSE (en % du volume osseux total)		22	22	19	18	17	14	14
LINDAHL et LINDGREN (1962)	60	Tibia		27	21	26	22	14	18	16	18

Evolution de la masse osseuse de l'os spongieux avec l'âge

- SUJETS NORMAUX -

Ainsi la diminution de la masse osseuse avec l'âge tant dans l'os compact que dans l'os spongieux apparaît-elle comme un fait physiologique débutant dès la trentaine. Ce fait complique singulièrement, nous le verrons, la reconnaissance et la définition de l'ostéoporose sénile qui n'est que l'accentuation pathologique d'un phénomène physiologique.

II - ETUDE QUANTITATIVE DU DEGRE DE MINERALISATION DE L'OS

Au delà de l'évaluation de la quantité de tissu osseux présente dans un fragment d'os compact ou spongieux, il est possible d'apprécier d'une manière chiffrée la qualité de ce tissu osseux, c'est à dire son degré de minéralisation. C'est là le domaine de la microradiographie quantitative.

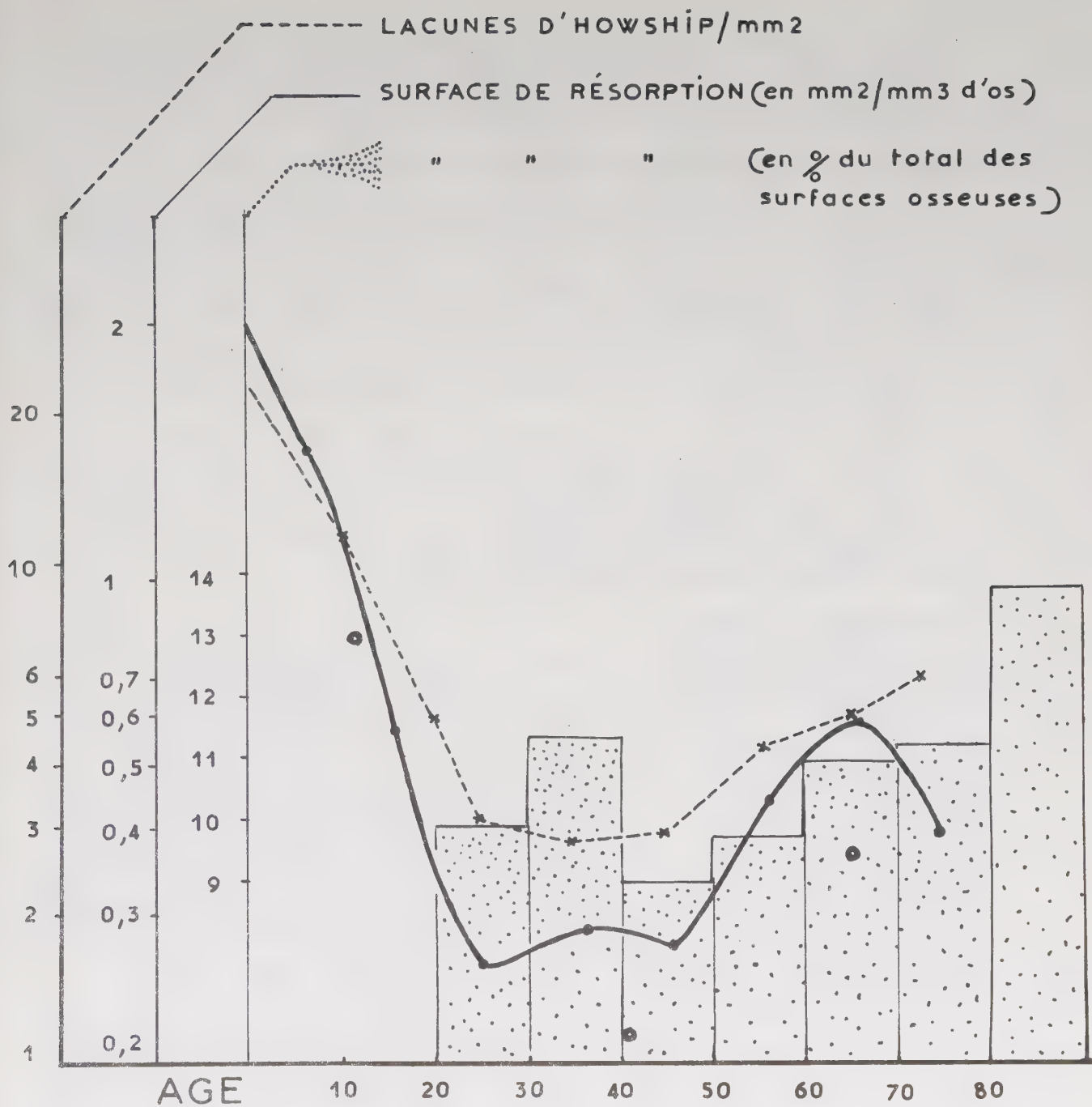
On sait que l'opacité aux rayons X d'une zone de tissu osseux est directement proportionnelle à son degré de minéralisation et à son taux d'hydroxyapatite par mm^3 . Les lamelles osseuses des ostéons complètent peu à peu leur calcification dans la deuxième phase lente du processus de minéralisation.

1. DEUX METHODES peuvent être employées pour chiffrer sur des clichés microradiographiques l'importance de la minéralisation des diverses zones du cliché.

- le comptage des ostéons suivant leur degré de calcification, c'est à dire selon leur opacité radiographique (Amprino, 1952; Sissons, 1962).
- l'étude au microdensitomètre de la densité radiographique de 100 points du cliché d'une coupe d'os (Engström, 1949; Vose, 1962; Jowsey, 1963; Laval-Jeantet, 1967). Les mesures microdensitométriques, comparées à une échelle témoin sont exprimées en grammes d'hydroxyapatite par cm^3 d'os.

2. RESULTATS

- avec la première méthode, Sissons (1962) a observé sur 9 cas que c'est entre 15 et 25 ans que le pourcentage des ostéons les plus minéralisés est le plus important. C'est chez l'enfant et le sujet âgé que les ostéons incomplètement minéralisés sont les plus nombreux.
- avec la technique microdensitométrique, les 100 points examinés sur les microradiographies des 12 sujets normaux se répartissent en une courbe étalée de 0,75 à 1,40 g. d'hydroxyapatite/ cm^3 ; avec une moyenne d'1,207 g/ cm^3 (Laval-Jeantet, 1967).
- la microradiographie permet enfin le comptage des zones de "feathering" ou zones plumetées, que Frost (1960b) a décrites comme des régions peu minéralisées, mal limitées, dans lesquelles les canalicules deviennent visibles et dessinent des aspects pennés caractéristiques. On ignore la signification des zones de "feathering" qui peuvent s'observer dans l'os normal, mais le plus



Evolution de la résorption ostéoclastique avec l'âge dans l'os compact.

SEDLIN(1) —•— SISSONS SEDLIN (2) - - - - - FROST •

souvent après 60 ans. Elles seraient l'expression d'un défaut dans la minéralisation de l'os dû au caractère réfractaire de certaines plages de substance préosseuse à la calcification (Laval-Jeantet, 1967).

III - ETUDE QUANTITATIVE DE LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE

La quantité d'os résorbée pendant l'unité de temps dépend de trois facteurs :

- I/. *du nombre de foyers de résorption* observables à un instant donné au niveau d'une surface osseuse donnée. Ce nombre dépend lui-même de deux facteurs :
 - . du "taux de natalité" de ces foyers, c'est à dire du nombre de foyers d'ostéoclasie apparaissant dans un temps donné.
 - . de la "durée de vie" de ces foyers, c'est à dire du temps s'écoulant entre leur apparition et leur comblement par de l'os nouveau.
- 2/. *de la surface de chaque foyer*
- 3/. *de l'épaisseur de tissu osseux* que les ostéoclastes peuvent détruire dans l'unité de temps.

1. MOYENS D'ETUDE

Les deux premiers paramètres sont facilement mesurables, le troisième est beaucoup plus difficile à évaluer.

- le comptage du *nombre* de foyers de résorption par mm² de coupe d'os ou par mm³ d'os a été effectué par Sedlin (1963a) sur des tranches de section de côtes chez 139 sujets normaux.
- la *surface totale* occupée par les lacunes d'Howship dans un fragment osseux peut être mesurée sur des coupes sériées avec l'aide d'un oculaire intégrateur Zeiss II. L'expression du résultat peut se faire
 - . soit en pourcentage des surfaces osseuses totales présentes dans le fragment considéré (Frost, 1962b; Epker, 1965; Bordier, 1965; Sissons, 1967; Matrajt, 1967)
 - . soit en valeur absolue c'est à dire en mm²/mm³ d'os. (Sissons, 1960; Frost, 1962b; Sedlin, 1963b)

Ces mesures ne reflètent pas totalement l'aspect quantitatif de la résorption ostéoclastique, puisqu'elles n'évaluent pas l'épaisseur de tissu osseux que les ostéoclastes peuvent détruire en un temps donné. Elles n'apportent pas la même précision mathématique que fournit la mesure de la masse osseuse. Elles peuvent être nommées "semi-quantitatives", mais fournissent cependant une évaluation très précise de l'étendue des surfaces de résorption.

2. RESULTATS

a) - Au niveau de l'OS COMPACT des corticales.

Le graphique VI résume l'évolution de l'intensité de la résorption ostéoclastique avec l'âge. Il superpose les résultats de quatre statistiques :

- 1 - celle de Frost (1962b) qui a travaillé sur les corticales costales (15 cas), claviculaires (2 cas), humérale (1 cas)

Tableau 3.

AUTEURS	Nombre de cas	Ages extrêmes	Os examiné	Surface de résorption (en % surf. totale)
EPKER (1965) ^(a)	57	10-60	Côtes	16,8 %
BORDIER (1965) ^(b)	9	24-67	Crête iliaque	10,4 ± 1,7 %
MATRAJT (1967) ^(c)	11 dont 4 de (b)	23-65	Crête iliaque	13 ± 4 %

Tableau 4.

SISSONS (1967)	80 cas	20-90 ans	Crête iliaque					
Age	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	> 80	
Surf. de résorp. (en % surf. tot.)	8 %	12 %	9 %	12 %	13 %	10 %	13 %	

Tableau 5.

EPKER (1965) - 57 cas - (Côtes)					
AGE	Surface de résorption en % de la surface totale				
	% global	Travées du spongieux	Limite corticale os spongieux	Os haversien cortical	Os sous- périosté
10-19	21,9 %	19,9 %	16,1 %	35,6 %	27,1 %
30-39	13 %	8,5 %	10 %	4,8 %	27,4 %
50-59	15 %	11,7 %	10,4 %	12,5 %	27,4 %

La résorption osseuse au niveau de l'os spongieux normal (t.3)
Influence de l'âge (t.4) et de la situation des zones examinées (t.5)

et fémorale (1 cas) de 19 sujets normaux âgés de 9 à 75 ans. L'importance des surfaces de résorption est exprimée en mm²/mm³ d'os, et l'auteur a établi des chiffres moyens pour trois groupes de sujets âgés en moyenne de 12 ans (4 cas), 41 ans (7 cas) et 65 ans (8 cas).

- 2 - celle de Sedlin (1963a) qui a mesuré avec l'aide des oculaires intégrateurs Zeiss les surfaces occupées par des lacunes d'Howship sur les coupes de côtes prélevées chez 137 sujets normaux des deux sexes âgés de 1 mois à 84 ans. Les résultats sont exprimés en mm²/mm³.
- 3 - une deuxième statistique de Sedlin (1963b) qui exprime en nombre de foyers de résorption/mm² de coupe, l'intensité de l'ostéoclasie chez 139 sujets normaux dont l'auteur a étudié la corticale des côtes.
- 4 - celle de Sissons (1967) qui a étudié sur la corticale fémorale de 80 sujets normaux âgés de 20 à 90 ans le pourcentage des surfaces osseuses occupé par des lacunes de résorption.

On constate sur le graphique que la résorption est particulièrement intense dans l'enfance, qu'elle décroît jusqu'à la quarantaine pour s'accroître ensuite chez le vieillard. Ces données confirment les résultats de Jowsey (1960) obtenus au niveau des corticales fémorales.

Nous comparerons plus loin entre elles l'évolution avec l'âge des activités ostéoclastiques et ostéoblastiques.

L'ensemble des travaux consultés ne fait état d'aucune différence de l'intensité de la résorption osseuse entre les deux sexes.

b) - Au niveau de l'OS SPONGIEUX.

. Le tableau 3 exprime en pourcentage de la surface totale des travées de l'os spongieux, la surface occupée par des lacunes de résorption.

. Le tableau 4 montre les variations avec l'âge de l'intensité des processus de résorption. Comme pour l'os compact, on observe un accroissement de l'ostéoclasie après la cinquantaine.

. Le tableau 5 résume les résultats d'Epker (1965b) et montre que c'est au niveau de la surface osseuse sous-périostée que la résorption est la plus active et que c'est à la surface des travées du spongieux qu'elle est la moins active, l'endoste et l'os haversien cortical étant intermédiaires.

IV - ETUDE QUANTITATIVE DE L'APPOSITION OSTEOBLASTIQUE

La quantité de substance préosseuse apposée par les ostéoblastes pendant un temps donné et dans un volume d'os donné dépend :

- du *nombre* de foyers d'apposition que l'on peut compter,
- de leur *surface* que l'on peut évaluer,
- de la "*productivité*" individuelle de chacun des ostéoblastes présents, que l'on peut apprécier en dénombrant les ostéoblastes par unité de volume de substance préosseuse,
- de la *durée* de persistance des foyers ostéoblastiques. Une sur-

face d'apposition donnée peut en effet correspondre à des ostéoblastes nés dans une période de "faible natalité" ostéoblastique mais persistant longtemps. Une surface d'ostéogénèse normale ne permet pas d'affirmer que la dynamique cellulaire de l'os, c'est à dire la différenciation osseuse de la cellule mésenchymateuse est normale (Frost, 1967).

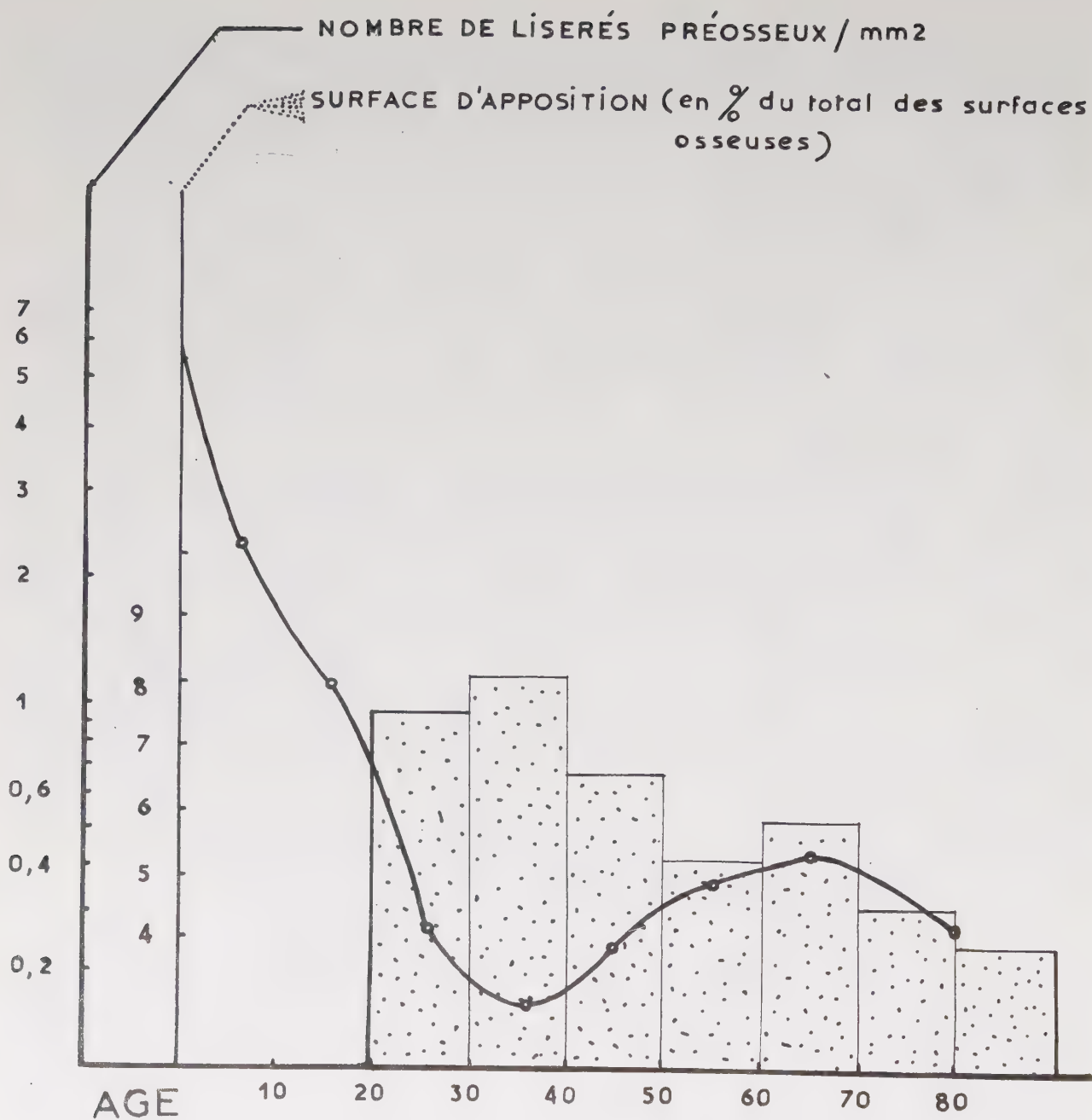
1. MOYENS D'ETUDE

- 1 - La mesure du *nombre* de lisérés préosseux/mm² de coupe d'os est facile mais n'est pas très rigoureuse car sur des surfaces courbes on peut compter deux fois un même foyer d'apposition. Cette méthode a été employée par Villanueva (1963) sur les coupes de côtes de 139 sujets normaux.
- 2 - La mesure de la *surface* d'apposition peut être calculée avec l'aide de l'oculaire intégrateur Zeiss II. Elle peut être exprimée soit en pourcentage de la surface osseuse totale, soit en mm²/mm³ d'os. (Sissons, 1967; Matrajt, 1967); soit même en mm²/mm³ de tissu osseux présent. Cette dernière mesure fait intervenir la masse osseuse de l'os considéré (Sissons, 1967).
- 3 - La mesure de la "*productivité*" des ostéoblastes peut être effectuée par plusieurs méthodes indirectes :
 - . la méthode de marquage par la *tétracycline* du front de calcification permet, en mesurant l'intervalle des deux anneaux fluorescents chez un sujet ayant pris deux doses d'antibiotique à quelques jours d'intervalle de calculer la vitesse d'apposition osseuse. (Milch, 1958). En outre la tétracycline permet de repérer facilement le nombre des foyers d'ostéogénèse puisqu'elle marque 90 % des fronts de calcification (Frost, 1967).
 - . la mesure du nombre d'ostéoblastes par unité de surface de substance préosseuse (Schen, 1965).
 - . la mesure de la vitesse de formation d'un nouvel ostéon en examinant quel pourcentage de la cavité de résorption est déjà comblé par l'os nouveau de l'ostéon en formation à un instant donné (Epker et Frost, 1964).
 - . la mesure du volume ostéoïde enfin, c'est à dire du pourcentage du volume absolu osseux occupé par de la substance préosseuse (Matrajt, 1967). Cette mesure qui utilise l'oculaire intégrateur I reflète à la fois l'importance de la quantité de substance osseuse produite par les ostéoblastes, mais aussi la durée de son délai de calcification.

2. RESULTATS

a) - Au niveau de l'OS COMPACT des corticales

1. Le graphique VII indique l'évolution avec l'âge de l'activité ostéoblastique, celle-ci étant exprimée par le nombre de lisérés préosseux par mm² de surface de coupe. Ces mesures ont été effectuées sur les corticales costales de 139 sujets normaux âgés d'1 mois à 84 ans (Villanueva, 1963). Les deux sexes ont des courbes identiques. On constate que l'apposition ostéoblastique



Evolution de l'apposition ostéoblastique avec l'âge dans l'os compact.

SISSONS



VILLANUEVA



très active dans l'enfance décroît jusqu'à l'âge de 35 ans pour s'accroître légèrement jusqu'à 65 ans et décroître ensuite.

Les résultats de Sissons (1967) établis en pourcentage de la surface osseuse totale sur la corticale fémorale de 80 sujets normaux âgés de 20 à 90 ans ne concordent pas avec ceux de Villanueva. On constate en effet sur l'histogramme du graphique que, selon Sissons, l'activité ostéoblastique décroît régulièrement avec l'âge.

- chez le chien, Amprino et Marotti (1964) ont observé aussi que le nombre des ostéons des corticales marqués par la tétracycline, c'est à dire en voie d'édification décroît avec l'âge. A tous les âges, il est beaucoup plus élevé au niveau des métaphyses que des diaphyses. Il est identique dans deux os symétriques, droit et gauche chez un même animal.

- chez l'homme, si le nombre des ostéons en formation décroît jusqu'à 35 ans pour s'accroître ensuite, la vitesse de formation d'un nouvel ostéon reste identique quel que soit l'âge, avec apposition rapide des premières lamelles contre les parois de la cavité de résorption puis apposition de plus en plus lente des lamelles centrales. Ces faits ont été observés par Epker et Frost (1964) sur les corticales costales de 91 sujets normaux âgés de 15 à 60 ans.

- par ailleurs, Taylor (1966) a montré sur des coupes de même origine, chez 21 sujets normaux de tous âges, grâce au double marquage par la tétracycline, que l'épaisseur de substance pré-osseuse apposée quotidiennement par les ostéoblastes décroît avec l'âge. L'apposition varie avec l'âge entre 1,77 et 0,55 μ par jour, avec un chiffre moyen d'environ 1 μ par jour. Cette constatation, contrairement à l'impression première, n'est pas incompatible avec le maintien d'une vitesse de formation normale de l'ostéon quel que soit l'âge, puisque l'augmentation du nombre des foyers d'apposition chez le sujet âgé (graphique VII) peut compenser la chute de "productivité" des ostéoblastes.

- il ressort enfin des observations de Schen (1965) que les lamelles d'un ostéon ne sont pas toutes apposées par la même rangée d'ostéoblastes mais qu'elles sont déposées par des "vagues" d'ostéoblastes différents. Ces "poussées" d'apposition se succèdent, séparées par des phases de repos. 29 % seulement des lisérés préosseux sont bordés d'ostéoblastes (Schen, 1965), et pour Kellin et Frost (1964), un ostéon naîtrait de 7 poussées d'activité ostéoblastique espacées dans le délai de 40 à 90 jours nécessaire à la constitution complète d'un nouvel ostéon.

2. L'apposition ostéoblastique, indépendamment de ses variations avec l'âge, peut être modifiée par des *sollicitations mécaniques*. En effet, lorsqu'un fût osseux courbe est soumis à un effort de flexion tendant à accentuer sa courbure, les ostéoblastes s'y multiplient et la position s'y accroît. A l'inverse, si l'action mécanique tend à redresser la courbure de l'os, c'est l'ostéoclastose qui s'accroît (Epker et Frost, 1965a).

Tableau 6

Tranche d'âge	Surface d'apposition	Surface d'apposition selon la zone examinée dans la coupe de côte.			
		Surface des travées de l'os spong.	Canaux de l'os ha. Versien cortical	Surface osseuse sous-périostée	Limite-corticale os spongieux
10-19	26,7 %	13,5 %	25,1 %	35,6 %	22,1 %
30-39	12,3 %	12,7 %	6,3 %	17,8 %	13,9 %
50-59	11,6 %	11,5 %	11,4 %	14,3 %	14,3 %
Moyenne	16,9 %	12,6 %	17,6 %	22,6 %	16,8 %

Surface d'apposition ostéoblastique exprimée en % de la surface totale.

-Sujets normaux-

Résultats selon l'âge et la zone osseuse examinée .

(Epker, 1965 ; 57 cas âgés de 10 à 60 ans ; côtes.)

b) - Au niveau de l'OS SPONGIEUX,

. Les surfaces d'apposition sont chez un même sujet proportionnellement plus importantes que celles de l'os compact, et cela confirme le degré plus élevé des échanges à ce niveau. A âge égal, l'apposition est plus importante dans les vertèbres que dans les os plats, à l'extrémité sternale des côtes que dans leurs arcs moyens et postérieurs. (Amprino et Marotti, 1964). Ces faits, établis chez le chien, recourent les constatations d'Epker (1965) qui, dans une étude des coupes de côtes de 57 sujets normaux âgés de 10 à 60 ans, a observé, chez l'adulte, des surfaces d'apposition proportionnellement plus vastes dans l'os spongieux que dans l'os haversien. Chez l'adolescent en croissance, le phénomène inverse est observé. Le tableau 6 résume les constatations d'Epker, c'est à dire les variations de l'activité ostéoblastique en fonction de l'âge et de la topographie.

. Sissons (1967), au niveau de l'os spongieux de la crête iliaque, a observé chez 80 sujets normaux, âgés de 20 à 90 ans, une décroissance des surfaces d'apposition entre 40 et 60 ans, puis un léger accroissement ensuite, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Tranche d'âge :	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ de 80
Surface d'apposition (en %)	11 %	14 %	9 %	8 %	12 %	14 %	12 %

. Pour Matrajt (1967), la surface d'apposition moyenne chez onze sujets normaux âgés de 24 à 67 ans est de 14,6 %.

c) - Résultats globaux.

On peut admettre avec Frost (1960, 1963a, 1967) que :

. 0,1 mm²/mm³ d'os est occupé par un liséré préosseux.
. l'apposition quotidienne de substance préosseuse est d'environ 1 µ.

. que le pourcentage de la masse osseuse apposé par les ostéoblastes est de 3,3 % par an. Si le remodelage est équilibré la quantité d'os résorbé par an est identique.

Les statistiques chiffrant l'apposition ostéoblastique en fonction de l'âge sont encore peu nombreuses et les résultats des divers travaux sont difficiles à réunir dans une vision uniciste quantitative de ce phénomène. Le fait essentiel est à notre avis la constatation d'un pourcentage assez important de surfaces osseuses occupées par des lisérés préosseux chez des sujets âgés. Ce fait a une double importance :

- parce qu'il doit faire définir avec soin les critères histologiques exigibles pour le diagnostic d'ostéomalacie et d'ostéoporomalacie.
- parce qu'il ne permet pas de considérer comme valable l'hypothèse d'une raréfaction ou d'une sénescence des ostéoblastes pour expliquer la réduction physiologique de la masse osseuse avec l'âge.

V - ETUDE QUANTITATIVE GLOBALE DU REMODELAGE OSSEUX. L'EQUILIBRE ENTRE L'APPOSITION OSTEOBLASTIQUE ET LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE

Malgré l'imprécision que peuvent encore comporter les mesures des processus d'apposition et de résorption osseuse, Frost et son école ont tenté de donner une expression mathématique au remodelage osseux (Hattner et Frost, 1963).

Si l'on admet qu'au 1er janvier 1967 le volume absolu osseux d'1 mm³ d'os spongieux est V^{1967} , au 1er janvier 1968, ce volume sera devenu

$$V^{1968} = V^{1967} + (V_f - V_r)^{1967}$$

V_f et V_r représentant respectivement les volumes osseux apposés et résorbés pendant l'année 1967 dans le mm³ d'os spongieux étudié.

V_f et V_r dépendent chacun de 3 paramètres : N, S et E.

1. - N représente le nombre des foyers d'apposition (N_f) ou de résorption (N_r). Nous avons vu que ce nombre est mesurable. Il s'exprime par mm³.
2. - S représente la surface moyenne de chaque foyer d'apposition (S_f) ou de résorption (S_r). Ce chiffre est facile à obtenir en divisant la surface totale des aires de résorption ou d'apposition aisément mesurable, par le nombre de foyers de remodelage. S s'exprime en mm².
3. - E représente l'épaisseur d'os apposée ou résorbée par les ostéoblastes (E_f) ou les ostéoclastes (E_r). Elle s'exprime en mm/an. E_f est facilement mesurable par la méthode de double-marquage à la tétracycline. E_r n'est pas actuellement chiffrable avec exactitude.

On peut écrire :

$$V_f = N_f \times S_f \times E_f$$

$$V_r = N_r \times S_r \times E_r$$

Si $V_r = V_f$, la masse osseuse reste stable, le remodelage est équilibré et B, le bilan osseux est égal à 0 ($V_f - V_r = 0$).

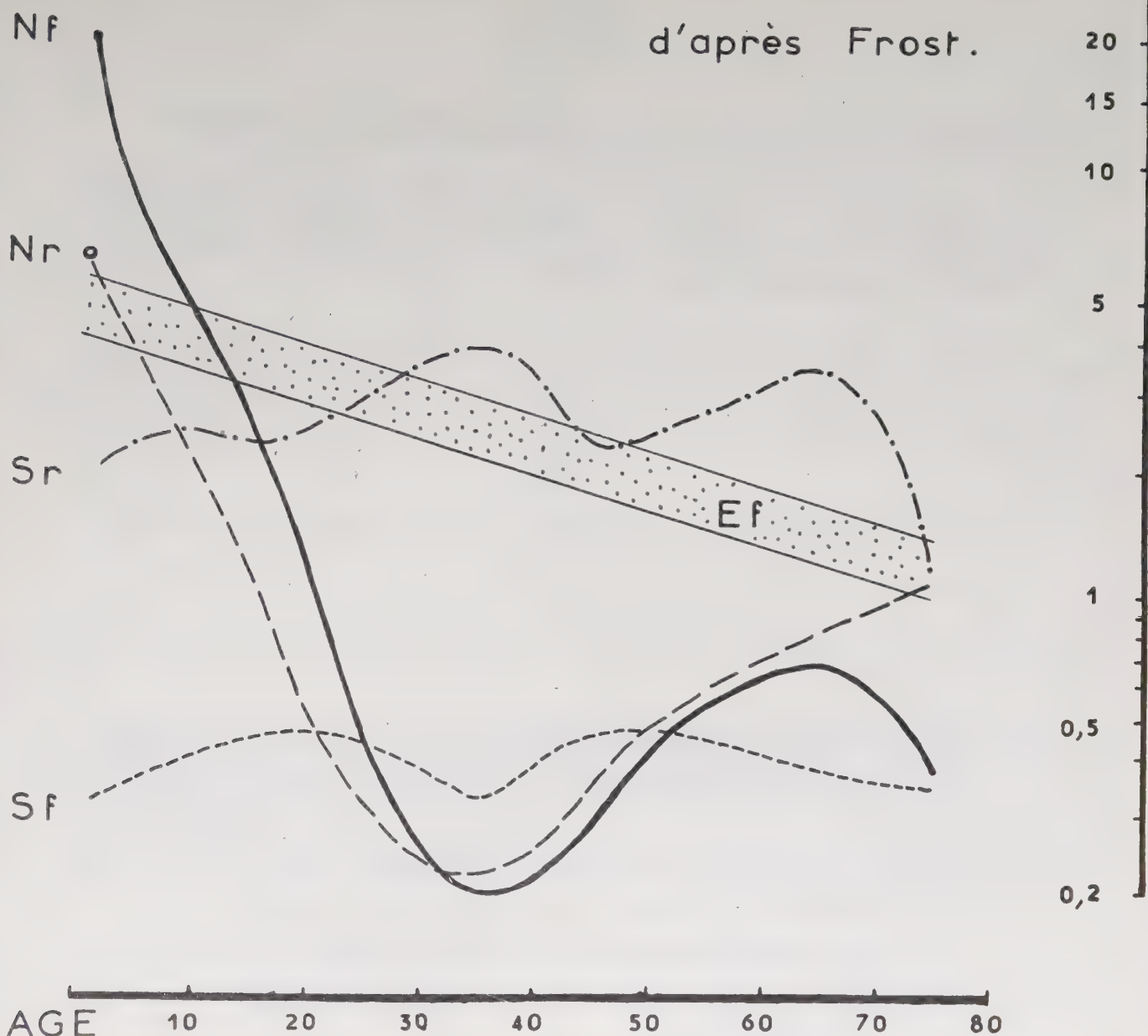
On appelle turnover osseux la somme $= V_f + V_r = T$.

Bilan et turnover peuvent varier d'une manière totalement indépendante l'un de l'autre. Si la résorption et l'apposition sont très actives, comme par exemple dans la maladie de Paget, mais demeurent équilibrées B peut être nul et T très élevé.

Les variations avec l'âge des trois paramètres définissant l'apposition et de 2 des 3 paramètres définissant la résorption (E_r n'est pas mesurable) sont résumées sur le graphique VIII emprunté à Frost. Les cinq courbes ont été établies sur les corticales costales de 139 sujets normaux des deux sexes âgés de 1 mois à 84 ans.

L'examen du graphique appelle les commentaires suivants :

- a:- la similitude des courbes de N_f et de N_r accrédite l'hypothèse selon laquelle les ostéoblastes et les ostéoclastes ont une même origine : la cellule mésenchymateuse.



Nf . Nr : NBRE DE FOYERS D'APPOSITION ET DE RÉSORPTION / mm³

Sf . Sr : SURFACE MOYENNE DES FOYERS DE REMODELAGE (en mm²)

Ef. : ÉPAISSEUR DE SUBSTANCE PRÉOSSEUSE APPOSÉE/AN (en μm)

Evolution avec l'âge des paramètres définissant le remodelage osseux

b:- le turnover osseux est à son minimum entre 30 et 40 ans puis s'accroît jusqu'à 65 ans.

c:- le bilan osseux est positif jusqu'à la trentaine puis devient négatif ensuite, la balance devenant franchement déficitaire après 65 ans. Ce fait explique bien la diminution progressive de la masse osseuse avec l'âge.

Frost pense que le turnover osseux dépend avant tout du nombre de cellules mésenchymateuses qui se différencient dans le sens osseux alors que le bilan osseux dépend des modulations fonctionnelles survenant dans la lignée. Ces modulations dépendent essentiellement des influences hormonales s'exerçant sur les cellules.

VI - REGULATION HORMONALE DU "BILAN" ET DU "TURNOVER" OSSEUX

Nous l'envisagerons comme une récapitulation des influences hormonales définies plus haut dans l'étude histophysiologique des cellules osseuses.

A/ - Le niveau de TURNOVER OSSEUX est accru par la thyroxine et est diminué par les gluco-corticoïdes surréniaux (Klein, 1965) et les oestrogènes. Le remodelage osseux est augmenté dans l'hyperthyroïdie et très ralenti dans le syndrome de Cushing spontané ou thérapeutique. Il est ralenti pendant le dernier trimestre de la grossesse. Sur le turnover, thyroxine et gluco-corticoïdes surréniaux sont donc antagonistes.

B/ - Le BILAN OSSEUX est rendu positif ou négatif suivant les hormones en cause.

1. Il est rendu positif
- par la somathormone.

2. Il est rendu négatif
- par la thyroxine qui accroît plus l'ostéoclasie que l'ostéoblastose.
- par les gluco-corticoïdes surréniaux qui dépriment plus l'apposition que la résorption (Villanueva, 1964).
- par la parathormone qui stimule fortement l'ostéoclasie. Cependant chez le jeune chien, le remodelage haversien se poursuit après parathyroïdectomie, cette intervention ne supprimant pas totalement la résorption des ostéons (Jowsey, 1958). Les ostéons en formation chez l'animal parathyréoprivé n'ont pas de caractère particulier, l'apposition à leur niveau restant normale. Ce fait montre que le remodelage interne des ostéons n'est pas entièrement sous le contrôle de la parathormone (Mc Lean, 1965).

Le schéma IX résume l'action des hormones sur le bilan osseux.

3. En ce qui concerne les androgènes et les oestrogènes, Frost (1963a) signale qu'il n'a pas encore observé de bilan positif sous l'effet des premiers et que l'effet des seconds semble

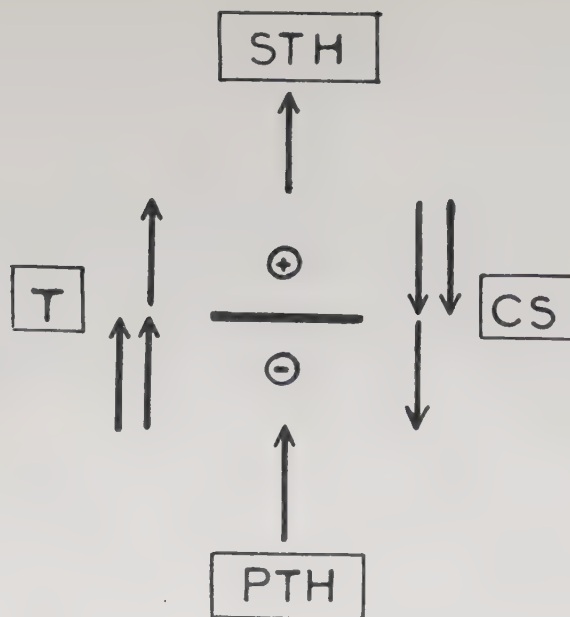


Schéma résumant la régulation endocrine du remodelage osseux (d'après Frost) .

Les flèches ASCENDANTES indiquent une STIMULATION .

Les flèches DESCENDANTES indiquent une RÉDUCTION .

Le signe $\oplus$ indique l'OSTÉOFORMATION .

Le signe $\ominus$ indique la RÉSORPTION .

avoir été jusqu'ici mal interprété . Pour mieux comprendre l'action des oestrogènes sur le bilan osseux on peut avec Frost prendre un exemple. Supposons qu'un sujet résorbe 4 % de son squelette par an et appose 2 %. Son turnover osseux est de 6 %, et son bilan osseux annuel est de - 2 % de sa masse osseuse totale. Si celle-ci est de 1500 g., cela représente une balance calcique négative à - 48 mg par jour.

Mettons ce malade aux oestrogènes : sa perte calcique tombe à environ - 10 mg/jour. Cela signifie-t'il que l'ostéoformation a été accrue chez ce sujet ? Nullement. En effet, les oestrogènes réduisent identiquement l'apposition et la résorption. Si ces activités se trouvent réduites à 20 % de leur valeur initiale, la résorption tombe à 0,8 % et l'apposition à 0,4 %. La résorption reste deux fois plus importante que l'apposition. Malgré un meilleur bilan calcique biologique cette dernière ne s'est pas accrue.

2^e partie

TRAVAUX PERSONNELS

Dans ce travail que nous considérons comme une première approche des problèmes d'histologie osseuse quantitative, nous avons eu deux objectifs :

- l'un, pratique, a été d'apporter une meilleure précision dans le diagnostic histologique des ostéoses diffuses par la lecture quantitative des biopsies osseuses qui nous ont été fournies.
- l'autre, théorique, a été une tentative d'abord de la pathogénie des ostéoses diffuses dans l'esprit des travaux de Frost, Bordier et Matrajt. Dans ce domaine nous avons conscience de n'avoir guère dépassé le stade de l'initiation.

La réalisation pratique de ce travail a nécessité l'emploi de techniques nouvelles de biopsie, de préparation et de lecture que nous avons pu mettre en oeuvre avec des moyens techniques relativement limités (un trocart, trois oculaires et ... beaucoup de patience d'une technicienne dévouée).

A - MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

I - MATERIEL D'ETUDE

Il a été recueilli chez 73 sujets des deux sexes âgés de 23 à 96 ans. Parmi eux 29 hommes et 44 femmes dont la répartition par tranche d'âge est indiquée ci-dessous.

AGE	20-29:	30-39:	40-49:	50-59:	60-69:	70-79:	80-89:	> 90	Total
	:	:	:	:	:	:	:	:	
H	1	7	2	3	6	6	2	2	29
	:	:	:	:	:	:	:	:	
F	:	2	:	9	10	11	6	6	44
	:	:	:	:	:	:	:	:	
Total	1	9	2	12	16	17	8	8	73

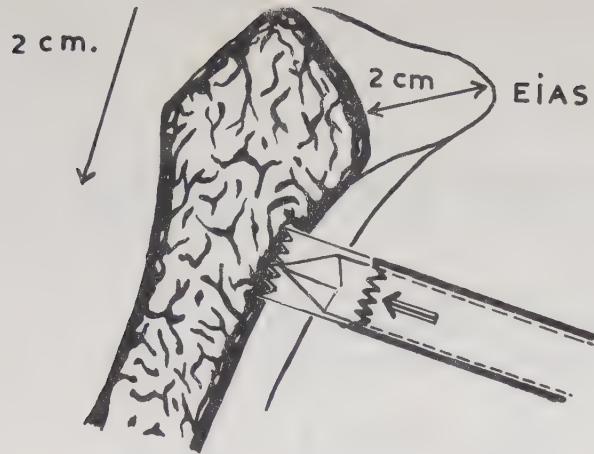
Notre population est très âgée puisque 45 % des sujets étudiés ont plus de 70 ans.

Parmi les 73 sujets normaux ou malades biopsiés ou nécropsiés :

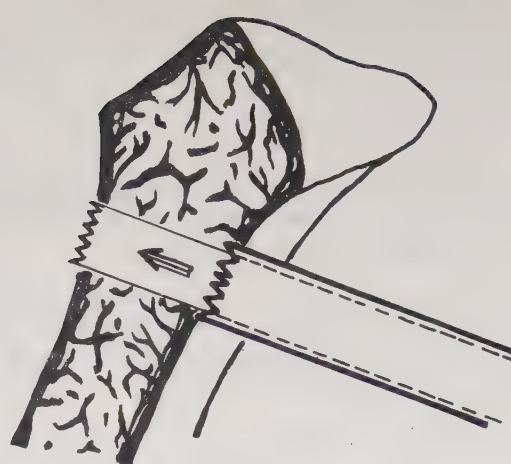
- . 55 étaient hospitalisés dans le service du Pr Vignon à l'hôpital des Charpennes.
- . 17 dans le service du Pr Ravault à l'hôpital Edouard Herriot.
- . 1 dans le service du Pr Ag. Garde à l'hôpital de l'Antiquaille.

Chez ces 73 sujets ont pu être pratiqués :

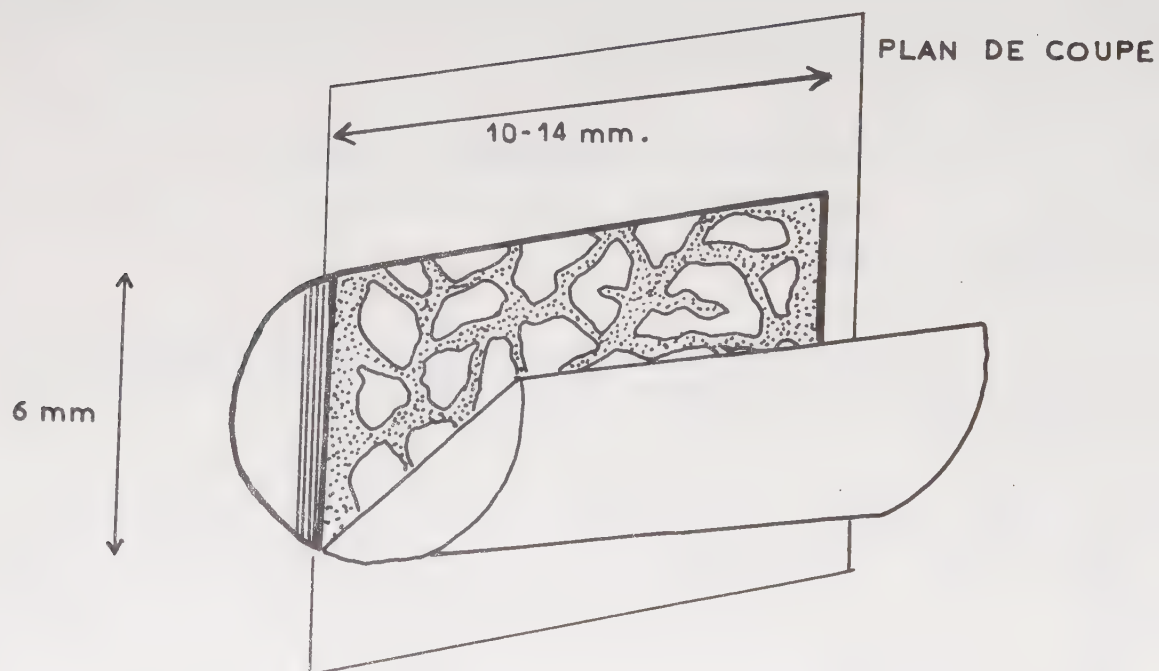
- 71 prélèvements osseux biopsiques ou nécropsiques au niveau de la *crête iliaque* et une biopsie au niveau du grand trochanter.



1° TEMPS



2° TEMPS



Prélèvement et aspect de l'échantillon osseux iliaque

- 16 prélèvements nécropsiques au niveau d'une des trois dernières *vertèbres lombaires*. Chez 15 de ces sujets un prélèvement iliaque avait été préalablement effectué et des comparaisons sont possibles entre l'os iliaque et l'os vertébral.

II - METHODES D'ETUDE

1. LE PRELEVEMENT OSSEUX

. *au niveau de la crête iliaque* a été effectué 68 fois sur 71 par biopsie au trocart, et 3 fois par biopsie chirurgicale. La ponction-biopsie de l'os iliaque a été faite en un point situé 2 cm en dessous du bord supérieur de la crête iliaque, et 2 cm en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure. Nous avons utilisé le trocart réalisé sur les indications de P. Bordier par l'E.P.D.I. 163, rue St Maur - Paris (11^e). Ce trocart comporte une double couronne dentée, la tige-guide du tube foreur étant comme ce dernier munie d'une couronne de dents qui permettent un bon amarrage sur le périoste et la corticale. Au prix d'une petite incision d'1 cm de long, cet instrument permet de retirer un cylindre osseux de 6 mm de diamètre, et de 10 à 14 mm de long. Celui-ci comporte dans la plupart des cas les deux corticales iliaques entre lesquelles l'architecture de l'os spongieux est conservée (Planche X). La conservation de la structure de l'os spongieux est la condition nécessaire de toute étude histologique quantitative. Les prélèvements obtenus avec des trocars de faible diamètre et n'intéressant que la corticale externe ne comportent qu'une très petite quantité d'os spongieux dont l'architecture est totalement bouleversée par la ponction. Ces biopsies ne permettent en général ni une appréciation subjective très sûre de la raréfaction ou de la densification osseuse, ni a fortiori une étude quantitative précise.

Au contraire le trocart de Bordier permet de retirer un fragment assez important et assez peu fragmenté pour autoriser une étude sans avoir les inconvénients d'une biopsie chirurgicale. Le prélèvement est indolore et sans danger s'il est fait dans de bonnes conditions : malade prémédiqué (1 péthidine IM et un suppositoire de nembutal) et bien calé sur une table d'examen dure, anesthésie locale soignée du périoste, opérateur ganté, champ fendu. La perforation de la corticale interne n'expose à aucun danger, la pénétration étant limitée par la garde du trocart et se faisant dans une zone tapissée par le muscle iliaque. L'utilisation de cire hémostatique stérile pour combler la perte de substance et éviter une éventuelle hémorragie ne nous a pas paru nécessaire dans la plupart des cas. Nous la réservons aux malades présentant des signes cliniques ou biologiques d'hypocoagulabilité sanguine.

Sur 68 biopsies nous n'avons observé qu'un seul incident infectieux survenu après la première ponction-biopsie de notre série. Celle-ci avait été effectuée dans des conditions d'asepsie moins strictes que celles qui furent ultérieurement respectées. Nous n'avons enregistré aucun autre incident.

. au niveau des vertèbres, après exposition nécropsique de la colonne lombaire, le prélèvement a été fait sur la ligne médiane dans le corps d'une des 3 dernières vertèbres lombaires avec l'aide du trocart de Bordier.

2. PREPARATION DES COUPES

Les fragments osseux ont tous été fixés dans le liquide de Bouin. La plupart d'entre eux ont été décalcifiés dans l'acide nitrique à 15 %. La durée de la décalcification a varié de 6 à 24 h. suivant la dureté de la pièce. Un certain nombre de prélèvements provenant de sujets ostéoporotiques ou ostéomalaciques ont pu être coupés sans décalcification préalable, mais avaient subi cependant l'action de l'acide picrique du liquide de Bouin.

Après inclusion en paraffine les fragments cylindriques ont été coupés selon un plan parallèle à l'axe du cylindre, et, pour avoir les plus larges coupes possibles, le plus près possible de cet axe. Les coupes, épaisses de 5 μ , ont été faites avec un microtome ordinaire.

Dans chaque carotte osseuse 120 coupes ont été débitées en série sur une épaisseur totale de 600 μ . Pour les premières biopsies les 120 coupes furent montées par quatre sur 30 lames numérotées de 1 à 30. Toutes n'étaient pas examinées, les indications d'utilisation des oculaires intégrateurs Zeiss montrant que la lecture d'une lame sur quatre suffisait pour obtenir un échantillonnage statistiquement valable. Seules étaient lues les lames 1,5,9,13,17, 21,25 et 29. Nous n'avons donc pas jugé nécessaire de retenir pour la coloration, par la suite, les coupes intermédiaires et entre chaque ruban-test de 4 coupes, 12 coupes furent éliminées. Les 8 rubans retenus furent disposés sur 8 lames numérotées de 1 à 8, chaque lame représentant 4 coupes consécutives prélevées tous les 60 μ .

Les coupes furent colorées par l'hématéïne-phloxine-safran avec différenciation d'une seconde dans l'alcool-acide. L'inconvénient de cette technique standard est représenté par les nombreux traitements acides qu'elle comporte : acide picrique du fixateur, acide nitrique de la décalcification, acide trichloracétique de la différenciation. Ces acides dégradent chimiquement la substance préosseuse et lui font perdre ses affinités tinctoriales spécifiques. Elle devient alors difficilement discernable de l'os calcifié et Ball (1963) a montré à ce propos le rôle néfaste de la différenciation acide sur la colorabilité des bordures ostéoïdes et des lisérés préosseux. En outre les acides rendent les colorants métachromatiques inutilisables (bleu de toluidine, bleu Alcian) et le front de calcification est mal reconnaissable.

Pour ces motifs il nous a été impossible d'apprécier quantitativement les surfaces d'apposition avec cette méthode et nous n'avons évalué que la masse osseuse et les surfaces de résorption. Pour l'étude du tissu préosseux des méthodes excluant la décalcification acide sont indispensables : fixation dans le formol tamponné à pH7, coupes de l'os non décalcifié inclus dans une matière plastique avec un microtome spécial du type Jung K, usage de colorants métachromatiques.

NOM :

AGE :

DATE :

N° DE LA COUPE :

DIAGNOSTIC :

• biopsie . nécropsie .

• crête iliaque , vert. lomb .

MESURE DE LA MASSE OSSEUSE DE L'OS SPONGIEUX

LAME	COUPES												TOTAL
	1			2			3			4			
1													/200
2													"
3													"
4													"
5													"
6													"
7													"
8													"
													/1600

MASSE OSSEUSE = $\frac{\quad}{1600} =$

EPAISSEUR
de la
CORTICALE

+

16

x 9,2 μ

= μ

LAME	MESURE DES SURFACES DE RESORPTION												T	R
	T	R												
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														

S. RES. = $\frac{R}{T} =$

T = $\frac{\quad}{\quad} = R$

3. TECHNIQUE DE LECTURE DES COUPES

Sur les 4 coupes que comporte chacune des 8 lames, 2 furent examinées, soit en tout 16 coupes par biopsie. Comme le montre la fiche de mesure (Planche XI) sur les lames 1,3,5 et 7 les coupes lues furent les coupes 2 et 4. Sur les lames 2,4,6 et 8 ce furent les coupes 1 et 3. Cette méthode de lecture fournit un échantillon représentatif du prélèvement examiné conformément aux indications d'utilisation des oculaires intégrateurs Zeiss (Hennig, 1958).

Sur chaque coupe 4 champs microscopiques furent examinés avec un objectif (X 8) et les oculaires intégrateurs (X 10). Ceux-ci ont donc été projetés sur 64 champs par biopsie.

Pour l'évaluation de l'épaisseur de la corticale, une mesure fut faite avec l'oculaire micrométrique (X 12) sur chacune des coupes lues, soit en tout 16 mesures par biopsie dont on fit la moyenne.

4. MESURE DE L'EPAISSEUR DE LA CORTICALE

Le chiffre moyen des 16 mesures effectuées, exprimé en divisions du micromètre est converti en microns en multipliant le chiffre lu par un coefficient qui dépend de l'objectif utilisé. Avec un objectif X 10, ce coefficient est de 9,20 (Planche XII).

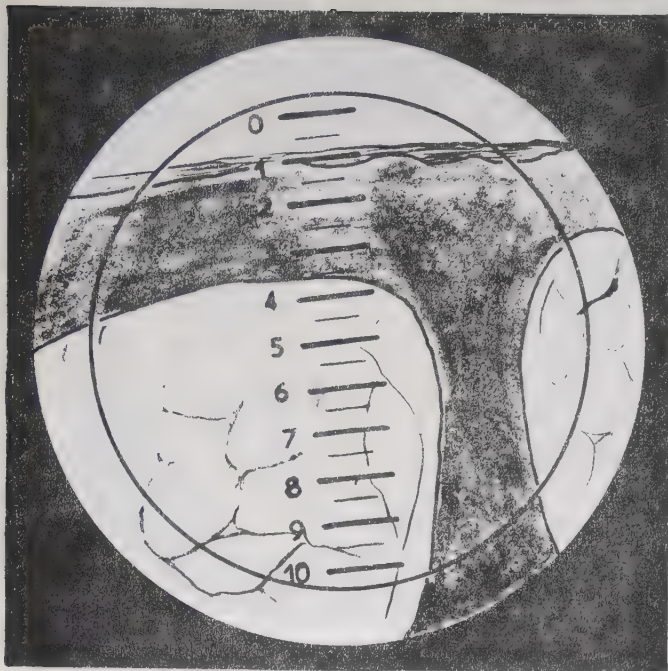
Malgré l'irrégularité de l'épaisseur de certaines corticales et les difficultés qu'il y a parfois à situer exactement la limite entre la corticale et les premières travées du spongieux, nous pensons, sans certitude statistique formelle, que la moyenne de 16 mesures faites en des points différents de la corticale sur des coupes différentes, est une bonne indication de l'épaisseur moyenne réelle de la corticale.

5. MESURE DE LA "MASSE OSSEUSE" ou "VOLUME ABSOLU OSSEUX".

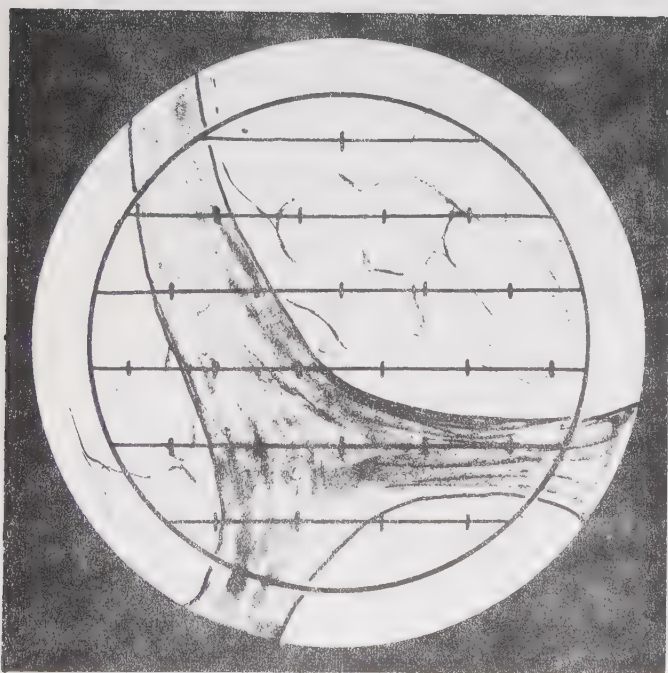
On se sert de l'oculaire intégrateur Zeiss I selon une technique proposée par Frost et déjà utilisée par Bordier et Sissons. Dans cet oculaire se trouve incorporé un réticule de 6 lignes sur lesquelles sont marqués 25 points d'intersection. La lecture consiste à compter le nombre de points se projetant sur les travées osseuses de l'os spongieux. (Planche XII) Le nombre obtenu, divisé par 25 exprime le pourcentage de la surface occupé par l'os.

Pour chaque biopsie nous avons examiné de cette façon 64 champs, soit 1600 intersections (64 X 25) et établi la proportion de ces 1600 points se projetant sur l'os.

Or dans une structure poreuse complexe, et à la condition d'examiner des tranches infiniment fines de cette structure, il est admis que le rapport des surfaces entre les différents composants est égal au rapport des volumes de ces mêmes éléments. Ce principe a été établi par Delesse en 1847 dans une étude sur les roches poreuses.



mesure de l'épaisseur de la
corticale avec l'oculaire
micrométrique .



mesure de la masse osseuse
avec l'oculaire intégrateur
Zeiss I .

10 POINTS /25 SE PROJETTENT SUR L'OS . LA MASSE OSSEUSE
EST DE $10/25 = 40\%$.

On peut donc admettre dans l'os spongieux que la surface du champ occupée par du tissu osseux et exprimée en pourcentage de la surface totale, est égale au volume absolu osseux exprimé en pourcentage du volume total. Autrement dit dans le cas de notre étude si x représente le nombre de points se projetant sur l'os parmi les 1600 points examinés la masse osseuse (M) ou volume absolu osseux est :

$$M = \frac{x}{1600} = y \%$$

L'utilisation des abaques Zeiss permet de déterminer l'erreur moyenne absolue possible, en fonction du nombre de points examinés et des résultats trouvés. Pour 1600 points examinés et pour des résultats compris entre 5 et 50 %, l'erreur moyenne absolue varie entre 0,4 et 0,8 %. Cette fidélité de la méthode nous a été confirmée par la répétition des mesures sur 64 champs différents d'une même biopsie avec un résultat différant de moins d'1 % du premier pourcentage.

6. MESURE DES SURFACES EN RESORPTION.

Nous avons utilisé la méthode proposée par Frost (1962b) pour l'os compact, et reprise par Bordier (1964), Epker (1965), Sissons (1967), Matrajt (1967) pour l'os spongieux. Elle consiste à mesurer avec l'aide d'un oculaire intégrateur la surface totale occupée par des lacunes d'Howship dans un échantillon osseux. L'oculaire utilisé est un oculaire intégrateur Zeiss II (X'8) dans lequel est incorporé un réticule constitué par 6 segments de droite (Planche XIII). La lecture consiste :

- 1/ - à compter le nombre de bords osseux coupés par les droites du réticule. Ce nombre total moyen d'intersections par champ (t) est proportionnel à la surface des travées osseuses intéressées par la coupe. Cette surface totale (St) est égale à $St = \frac{2t}{L}$, L étant la longueur totale des

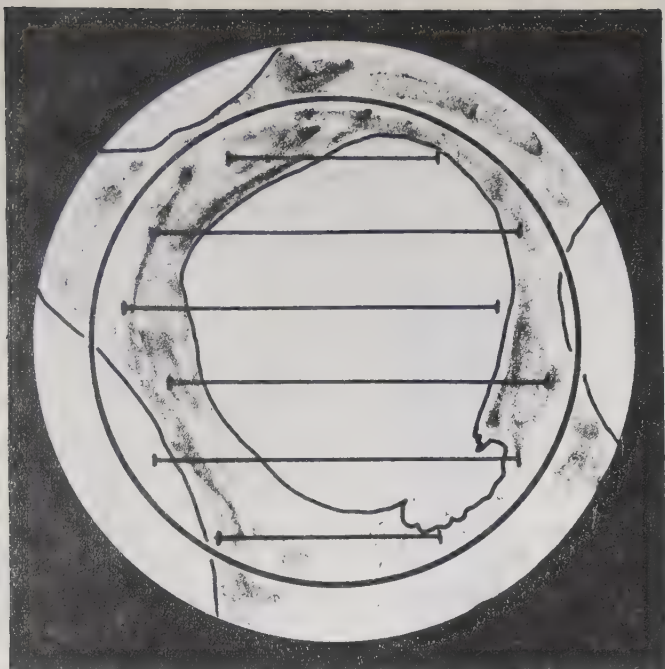
segments de droite de l'oculaire (avec un objectif X 10 et un oculaire X 8, L = 5800 μ .)

- 2/ - à compter le nombre de lacunes de résorption des bords osseux coupées par les droites du réticule (r) la surface de résorption, $Sr = \frac{2r}{L}$.

La surface de résorption, exprimée en pourcentage de la surface totale est

$$\frac{S_r}{S_t} \times 100 = \frac{\frac{2r}{L}}{\frac{2t}{L}} \times 100 = \frac{r}{t} \times 100.$$

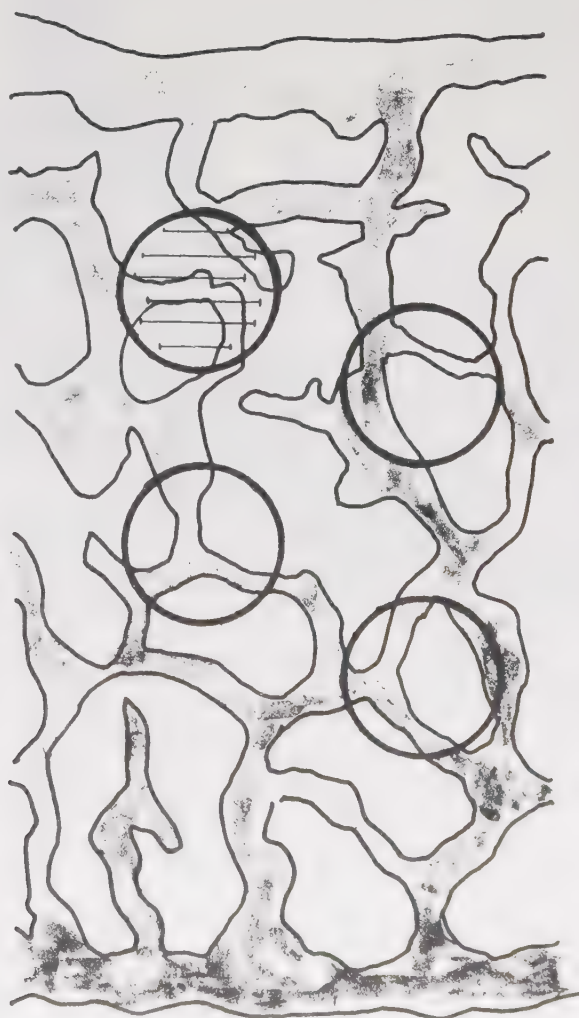
Pour l'identification des zones de résorption, nous avons éprouvé des difficultés liées à la technique histologique employée. En effet la coupe avec un microtome ordinaire d'os partiellement décalcifié inclus en paraffine entraîne d'inévitables irrégularités au niveau des bords osseux. Ceux-ci sont parfois arrachés par le cou-



mesure des surfaces de
résorption avec l'oculaire
intégrateur Zeiss II.

PARMI LES 9 INTERSECTIONS DES
LIGNES DU RÉTICULE AVEC LES BORDS
OSSEUX, UNE SE SITUE AU NIVEAU
D'UNE LACUNE D'HOWSHIP. LE %
DE LA SURFACE EN RÉSORPTION EST
DE $1/9 \approx 11\%$.

4 champs ont été
examinés au hasard
sur chaque coupe.



teau et il devient alors très difficile de dire si les encoches observées sont des lacunes de résorption ou des artéfacts. Pour éliminer ce risque d'erreur nous avons exigé des encoches qu'elles aient une profondeur suffisante pour les considérer comme des lacunes de résorption et nous avons éliminé toutes les irrégularités n'atteignant pas encore 20 μ de profondeur (diamètre de 3 hématies). En outre nous avons exigé un aspect polycyclique du contour des encoches et considéré comme un argument de valeur la constatation d'une discrète fibrose médullaire intralacunaire. Nous n'avons donc compté que les lacunes de résorption typiques, telles que les a décrites Howship, sans retenir les petites encoches qui traduisent souvent aussi l'ostéoclasie. Ce fait explique que les surfaces de résorption que nous avons mesurées soient moins étendues que celles rapportées par d'autres auteurs qui, sur des coupes sans déchirures, ont pu compter toutes les lacunes. Nos résultats concernant les surfaces de résorption sont donc contestables, en valeur absolue, mais restent parfaitement comparables entre eux, toutes les mesures ayant été effectuées par le même observateur.

B - RESULTATS GLOBAUX *

Nous exprimerons d'abord dans ce chapitre l'ensemble de nos résultats concernant la mesure des corticales, de la masse osseuse et de la résorption, sans dissocier ici les cas normaux des cas pathologiques. Tous ces résultats sont indiqués dans le tableau général final qui résume les données de nos 73 observations. Nous étudierons les corrélations des divers résultats entre eux et celles qu'on peut tenter d'établir avec l'âge des sujets et certaines données radiologiques ou biologiques.

I - L'EPAISSEUR DES CORTICALES

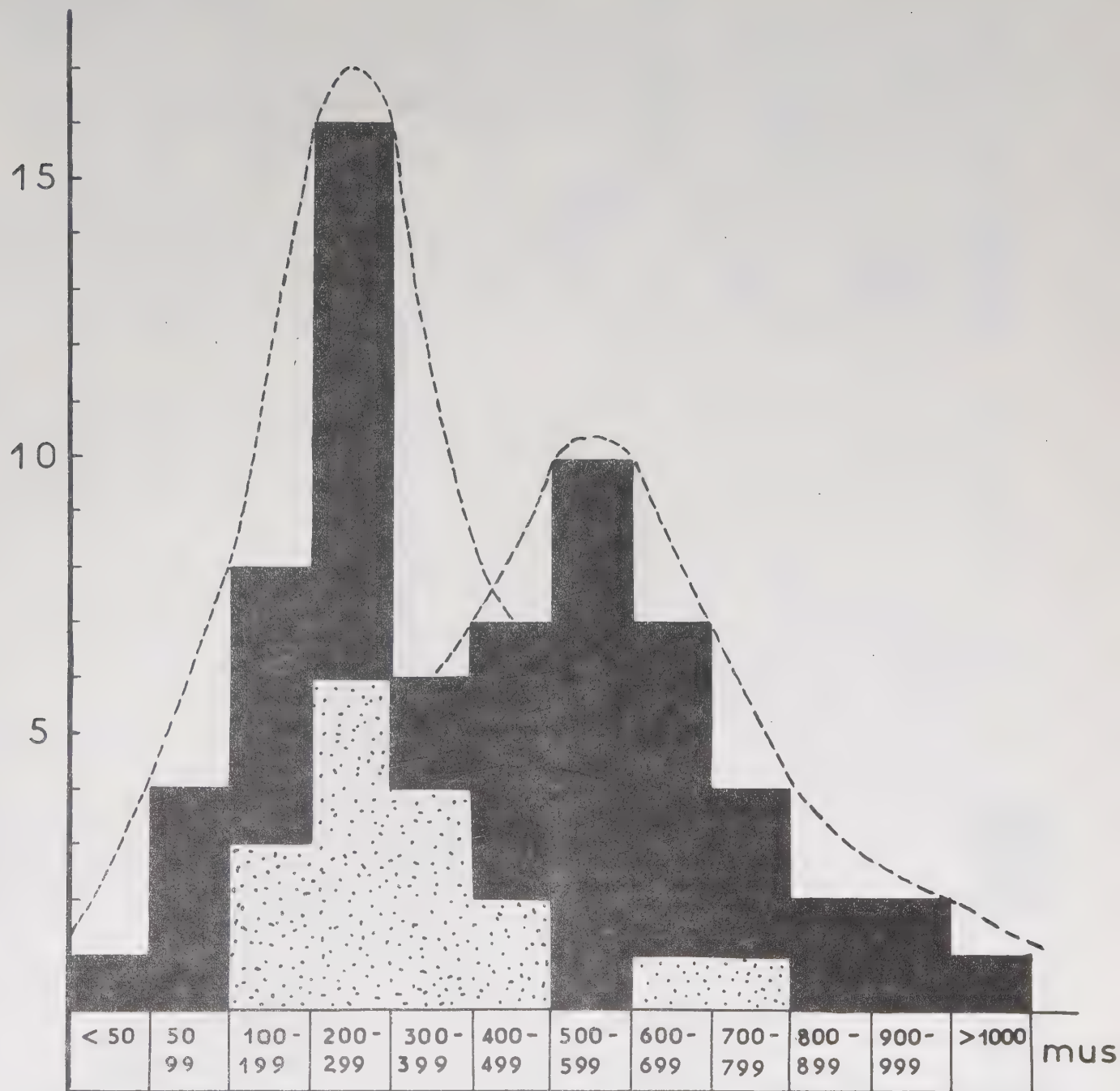
1. AU NIVEAU DE LA CRETE ILIAQUE,

l'épaisseur de la corticale externe a pu être mesurée dans 64 cas, et celle des deux corticales dans 16 cas seulement, la corticale interne étant assez souvent fragmentée par le prélèvement et difficile à mesurer.

. Les résultats des mesures de la *corticale externe* sont résumés par l'histogramme XIV. On voit que l'éventail des épaisseurs trouvées est largement ouvert puisque les chiffres observés s'étalent de 45 à 2500 μ .

* Nos résultats actuels n'ont pas été encore l'objet d'une étude statistique critique mais celle-ci sera faite lorsque nous atteindrons une série de cas supérieure à 100.

nombre de cas



Épaisseur de la corticale de la crête iliaque .

■ CORT. EXTERNE . 68 MESURES .

▤ CORT. INTERNE . 16 MESURES .

XIV

L'épaisseur de la corticale externe iliaque est donc très variable. Il paraît exister cependant dans l'histogramme deux courbes d'allure gaussienne intriquées, l'une culminant entre 250 et 350 μ et l'autre entre 550 et 650 μ . On peut supposer a priori que la première population représente celle des ostéoporotiques, la deuxième pouvant correspondre aux sujets normaux. Nous verrons plus loin s'il en est bien ainsi.

. La corticale interne mesurée 16 fois est en général plus mince que la corticale externe. Le tableau ci-dessous résume les résultats observés, et montre que l'épaisseur moyenne de la corticale interne est de 340 μ lorsque l'épaisseur moyenne de la corticale externe est de 485 μ . Dans 3 des 16 cas la corticale interne était au contraire plus épaisse que l'externe.

Cas n°	2	8	12	16	18	22	30	44	45	48	52	53	54	59	61	63
Ep.C.E.	695	845	310	450	340	500	780	500	370	45	760	260	540	420	765	190
Ep.C.I.	350	295	225	460	445	780	370	250	280	100	260	175	370	330	640	180
Moyenne : épaisseur corticale externe = 485 μ épaisseur corticale interne = 340 μ																

2. AU NIVEAU DES 3 DERNIERES VERTEBRES LOMBAIRES,

la corticale est nettement plus mince qu'au niveau de la crête iliaque. Elle est surtout plus irrégulière, souvent déhiscente et le tableau ci-dessous résume les 6 mesures effectuées.

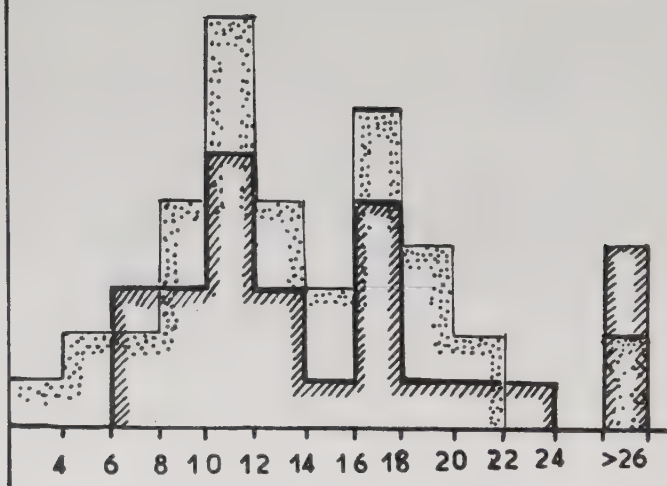
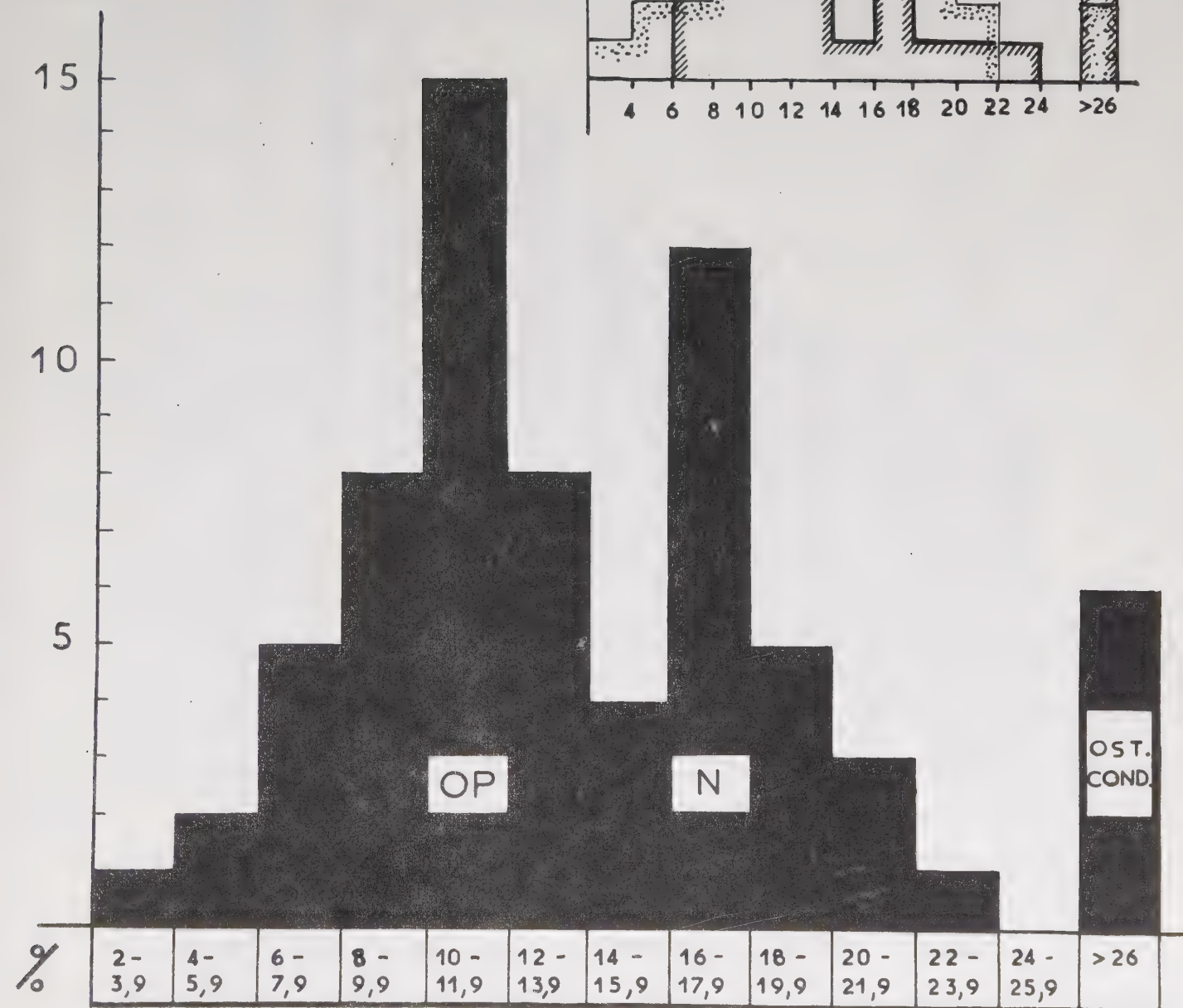
Cas n°	39	45	47	63	66	72	Moyenne
Epaisseur de la corticale externe iliaque	325	370	230	200	320	625	345 μ
Epaisseur de la corticale vertébrale	175	100	155	325	150	160	175 μ
Age	68	71	72	83	90	94	79,5

La corticale vertébrale, si l'on en juge sur ce petit nombre de cas, est donc environ 2 fois plus mince que la corticale externe de la crête iliaque.

RÉPARTITION DES RÉSULTATS SELON LE SEXE .

 hommes
 femmes

NOMBRE DE CAS



Masse osseuse de l'os spongieux iliaque (70 mesures)

II - LA MASSE OSSEUSE DE L'OS SPONGIEUX

1. AU NIVEAU DE LA CRETE ILIAQUE

Nous avons pu évaluer la masse osseuse chez 70 sujets, en l'exprimant en pourcentage du volume osseux total. L'ensemble de nos résultats est résumé sur l'histogramme XV qui fait apparaître, comme celui des corticales, une double population en figurant approximativement 2 courbes de Gauss intriquées.

- La première culmine à 10-12 % et correspond très probablement au lot de sujets *ostéoporotiques*.
- La deuxième culmine à 16-18 % et correspond certainement au lot de sujets *normaux*.

L'aspect de notre histogramme rappelle nettement celui exprimant les résultats de Beck et Nordin (1960), et dans lequel on peut distinguer aussi une population de sujets ostéoporotiques et une population normale. L'étude de ces auteurs a été faite sur 275 sujets autopsiés et comporte plus de sujets normaux que d'ostéoporotiques, alors que notre étude comporte plus d'ostéoporotiques que de sujets normaux. L'histogramme de leurs résultats culmine en deux points, à 12 % et 21 % chiffres très proches des nôtres malgré une technique de lecture différente et une population étudiée moins âgée que la nôtre.

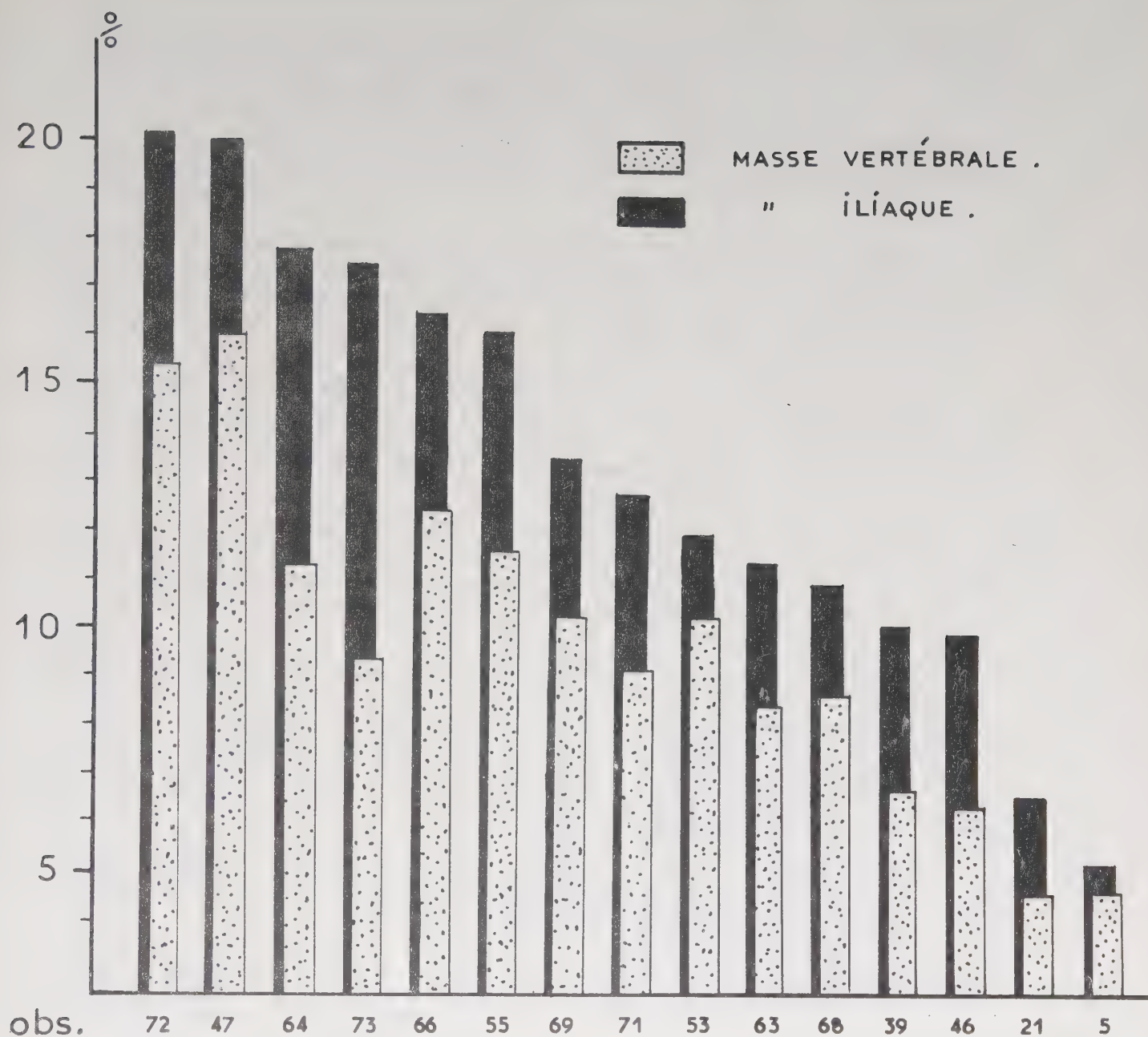
Dans l'étude séparée des résultats *selon le sexe*, il n'apparaît pas de très nette différence entre les hommes et les femmes, en dehors de la constatation chez ces dernières de pourcentages très bas sans équivalent chez les hommes. Beck et Nordin retrouvent ce fait.

Le dernier pic de l'histogramme, observé au delà de 26 % et retrouvé sur les tracés de Beck et Nordin, correspond aux *cas de condensation osseuse*. Ces ostéoses condensantes sont des maladies de Paget ou des ostéomalacies car comme nous le verrons plus loin la masse osseuse est augmentée dans cette dernière sorte d'affection.

2. AU NIVEAU DU CORPS D'UNE DES TROIS DERNIERES VERTEBRES LOMBAIRES,

la masse osseuse du spongieux vertébral a été mesurée chez 15 sujets autopsiés. La masse de l'os spongieux iliaque fut mesurée parallèlement chez ces mêmes sujets.

Dans tous les cas, *la masse osseuse vertébrale est nettement inférieure à la masse iliaque*, chez les sujets à masse normale comme chez ceux présentant une raréfaction osseuse.



Comparaison des masses osseuses vertébrale et iliaque chez 15 sujets .

Le graphique XVI où les masses osseuses iliaques sont indiquées dans un ordre dégressif, à coté des masses vertébrales correspondantes, objective ces résultats. On voit qu'il existe un certain parallélisme entre les sommets des deux colonnes, et qu'un correctif de - 20 à - 30 % doit être apporté à la masse iliaque pour obtenir la masse vertébrale. Cela paraît vrai à la fois chez le sujet normal et chez l'ostéoporotique.

Cette constatation est conforme aux résultats :

- . de Lindahl et Lindgren (1962) qui ont observé chez 60 sujets que la densité de l'os spongieux vertébral est inférieure à celle du spongieux tibial, et que l'écart est de l'ordre de - 20 à - 30 %.
- . de Vost (1963) qui a constaté que la densité des travées du spongieux vertébral (L₄) mesurée par photométrie est inférieure à celle du spongieux iliaque. La corrélation faite chez 22 sujets entre les index vertébral et iliaque lui paraît assez médiocre.

La valeur d'échantillon d'un prélèvement fait au niveau d'une vertèbre lombaire donnée comme reflet de la densité osseuse de l'ensemble du rachis lombaire est satisfaisante, comme Lindahl et Lindgren l'ont montré chez 60 sujets autopsiés.

Ces faits peuvent faire présumer que l'expression radio-clinique d'abord vertébrale de tous les processus diffus de raréfaction osseuse tient à la *faible masse osseuse des corps vertébraux*. Si le bilan squelettique devient négatif, un même déficit absolu appliqué à une masse osseuse déjà basse entraînera rapidement une impossibilité pour le corps vertébral d'assumer ses fonctions mécaniques de soutien.

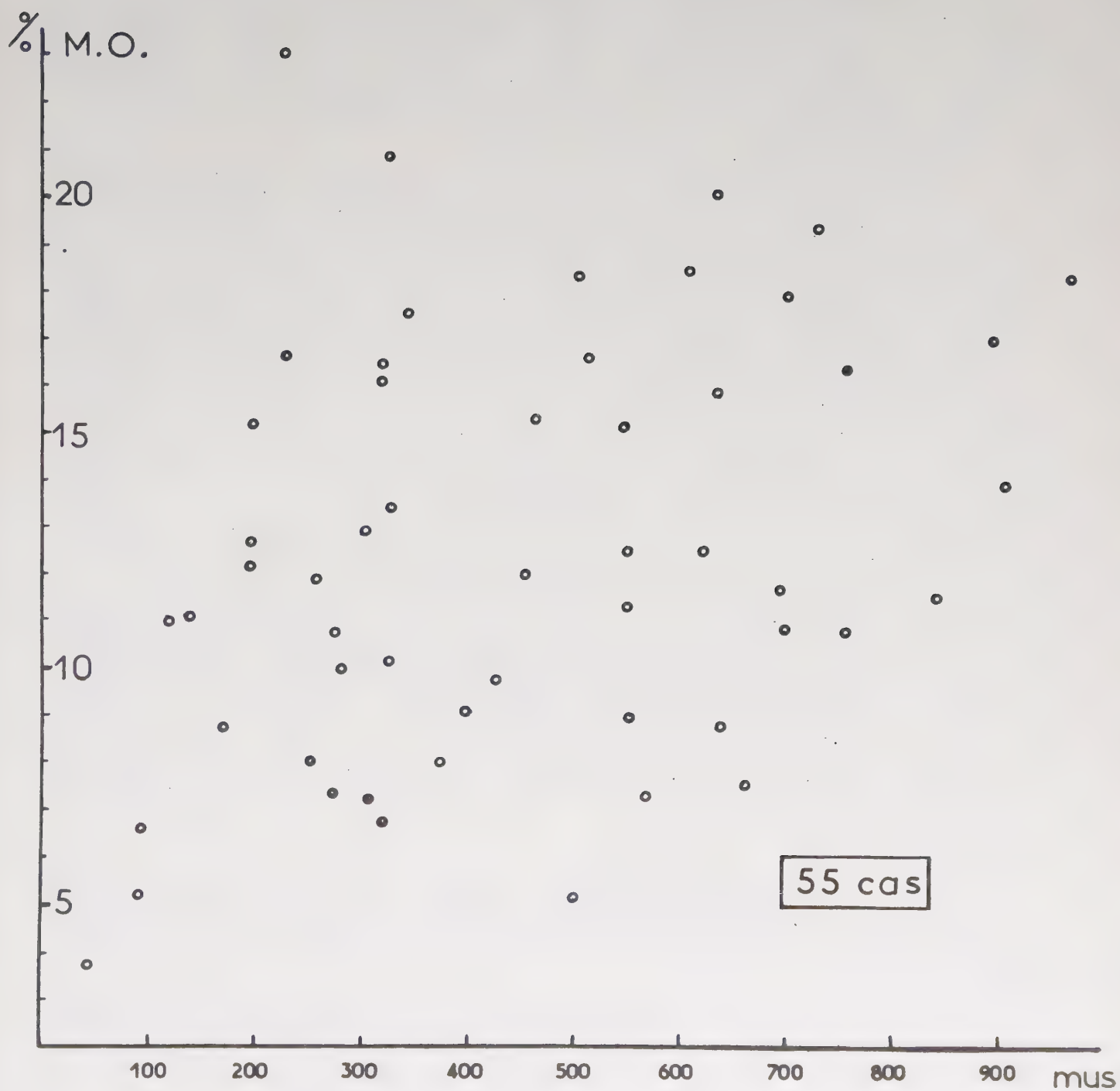
Au niveau d'un os dont le spongieux est plus dense et moins sollicité mécaniquement, le même déficit osseux sera sans expression clinique ou radiologique.

Cette "porosité" variable de l'os spongieux des différentes pièces squelettiques est intéressante à connaître et une "carte" des masses osseuses des os riches en spongieux pourrait avoir un intérêt à la fois médical et chirurgical.

III - CORRELATIONS ENTRE LES MESURES DE L'ÉPAISSEUR DES CORTICALES ET DE LA MASSE OSSEUSE.

Sa recherche permet de savoir si l'atrophie osseuse se manifeste parallèlement au niveau de l'os cortical compact ou de l'os spongieux, et si donc la mesure histologique ou surtout radiographique de l'épaisseur des corticales permet de juger de l'existence et de l'intensité d'une ostéose raréfiante.

Essai de corrélation entre la masse osseuse
iliaque et l'épaisseur de la corticale iliaque.



1. L'ESSAI DE CORRELATION ENTRE LA MASSE OSSEUSE ILIAQUE ET L'ÉPAISSEUR DE LA CORTICALE EXTERNE ILIAQUE, tenté à propos de 55 mesures, est exprimée sur le graphique XVII. La corrélation paraît très mauvaise avec une large dispersion des points. Des corticales très minces sont observées auprès d'un spongieux normal et des corticales épaisses auprès d'un spongieux très raréfié, sans parallélisme entre l'atrophie corticale et spongieuse. Lorsqu'une biopsie ne comporte qu'un fragment de corticale, *il serait erroné de préjuger d'après l'épaisseur de cette dernière de l'état de l'os spongieux sous-jacent.*

Cette absence de corrélation n'est pas incompatible avec l'aspect de l'histogramme XIV où l'on notait l'existence de deux populations, l'une supposée faite d'ostéoporotiques, l'autre de sujets normaux. Il s'agit probablement d'un premier groupe de sujets à corticales minces mais n'ayant pas obligatoirement de raréfaction de l'os spongieux, et d'un deuxième groupe à corticales normales mais pouvant avoir un os spongieux atrophique. Ces faits ne sont pas surprenants puisque nous avons vu plus haut :

- d'une part que l'évolution avec l'âge de la masse osseuse n'est pas identique au niveau de l'os compact et de l'os spongieux.
- d'autre part que l'évolution avec l'âge de l'apposition et de la résorption osseuse n'est pas identique dans l'os compact et dans l'os spongieux.

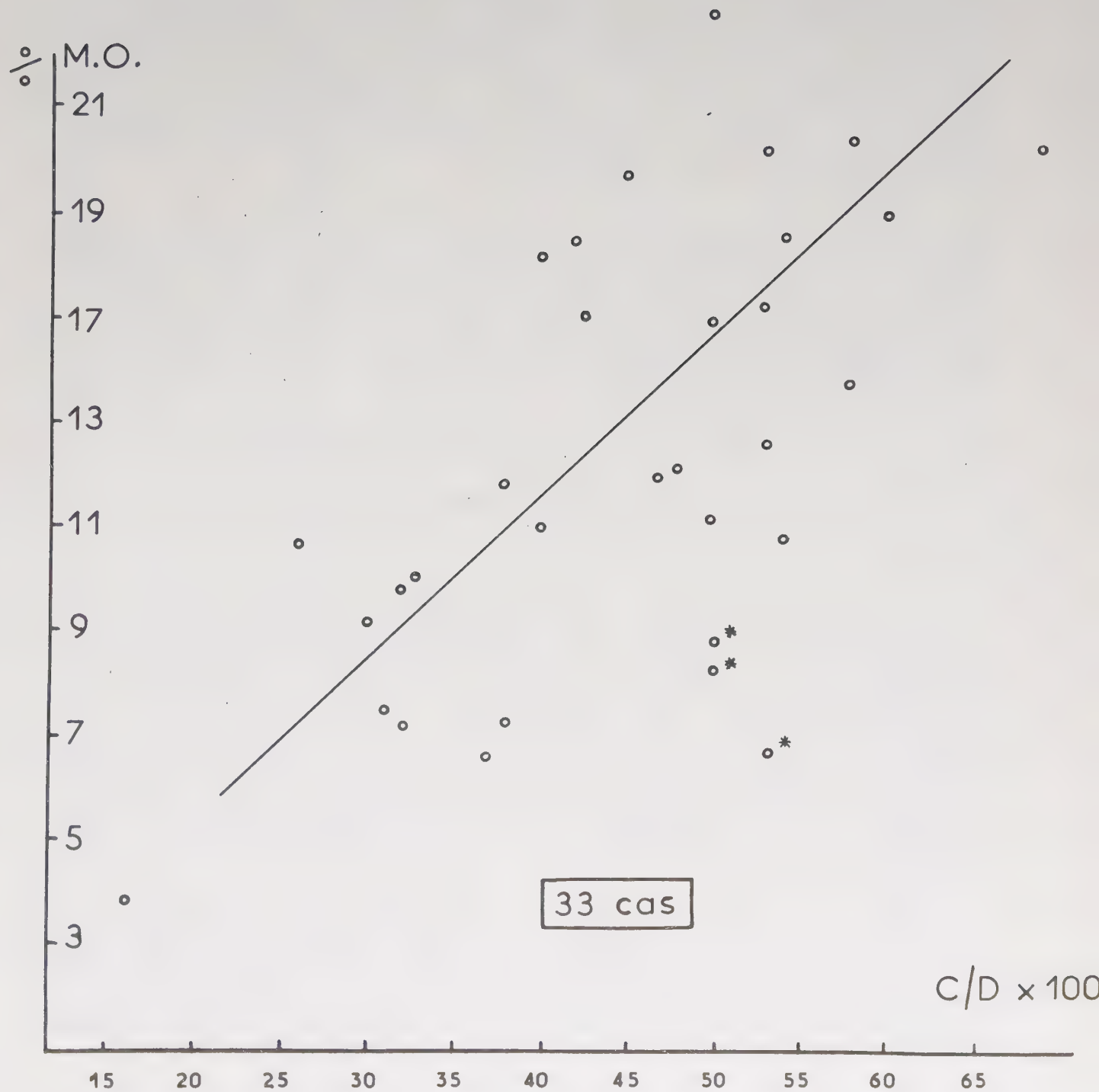
2. UN ESSAI DE CORRELATION ENTRE LA MASSE OSSEUSE ILIAQUE ET LE RAPPORT CORTICO-DIAPHYSAIRE FÉMORAL a été tenté chez 33 sujets pour lesquels nous disposions de radiographies de face des fémurs.

L'indice cortico-diaphysaire a été calculé selon les indications de Barnett et Nordin (1960). Il exprime le rapport :

$$\frac{\text{épaisseur cort. externe} + \text{épaisseur cort. interne}}{\text{diamètre diaphysaire}} \times 100$$

les mesures étant effectuées au tiers moyen de la diaphyse fémorale, au point où les corticales sont les plus épaisses.

Essai de corrélation entre la masse osseuse
iliaque et le rapport cortico-diaphysaire fémoral.



Le graphique XVIII montre que *la corrélation est nettement meilleure* que sur le graphique XVII, mais que la dispersion des points reste grande. Les points les plus aberrants, marqués d'un astérisque correspondent à des sujets ayant une masse osseuse très diminuée, mais gardant un indice fémoral normal (compris entre 48 et 60). Comme le signalent Virtama et Tekka (1962), l'os compact n'est pas par son épaisseur un très bon indicateur d'un processus diffus de raréfaction osseuse. L'indice cortico-diaphysaire fémoral, comme les autres indices métacarpien et lombaire de Barnett et Nordin, ne peut fournir de certitude pour le diagnostic des ostéoses raréfiantes peu sévères. L'indice fémoral n'est modifié qu'après une réduction de plus de 10 % de la masse osseuse (Virtama et Kallio, 1961).

NB - Nous avons exclu de nos mesures dans les deux comparaisons ci-dessus les prélèvements provenant de sujets atteints d'ostéomalacie ou de maladie de Paget. Chez ces derniers les corticales très irrégulières ne peuvent être mesurées histologiquement. Chez les ostéomalaciques la mesure de la masse osseuse est faussée par le fait qu'elle englobe non seulement le volume osseux normal mais aussi le volume ostéoïde, pathologique.

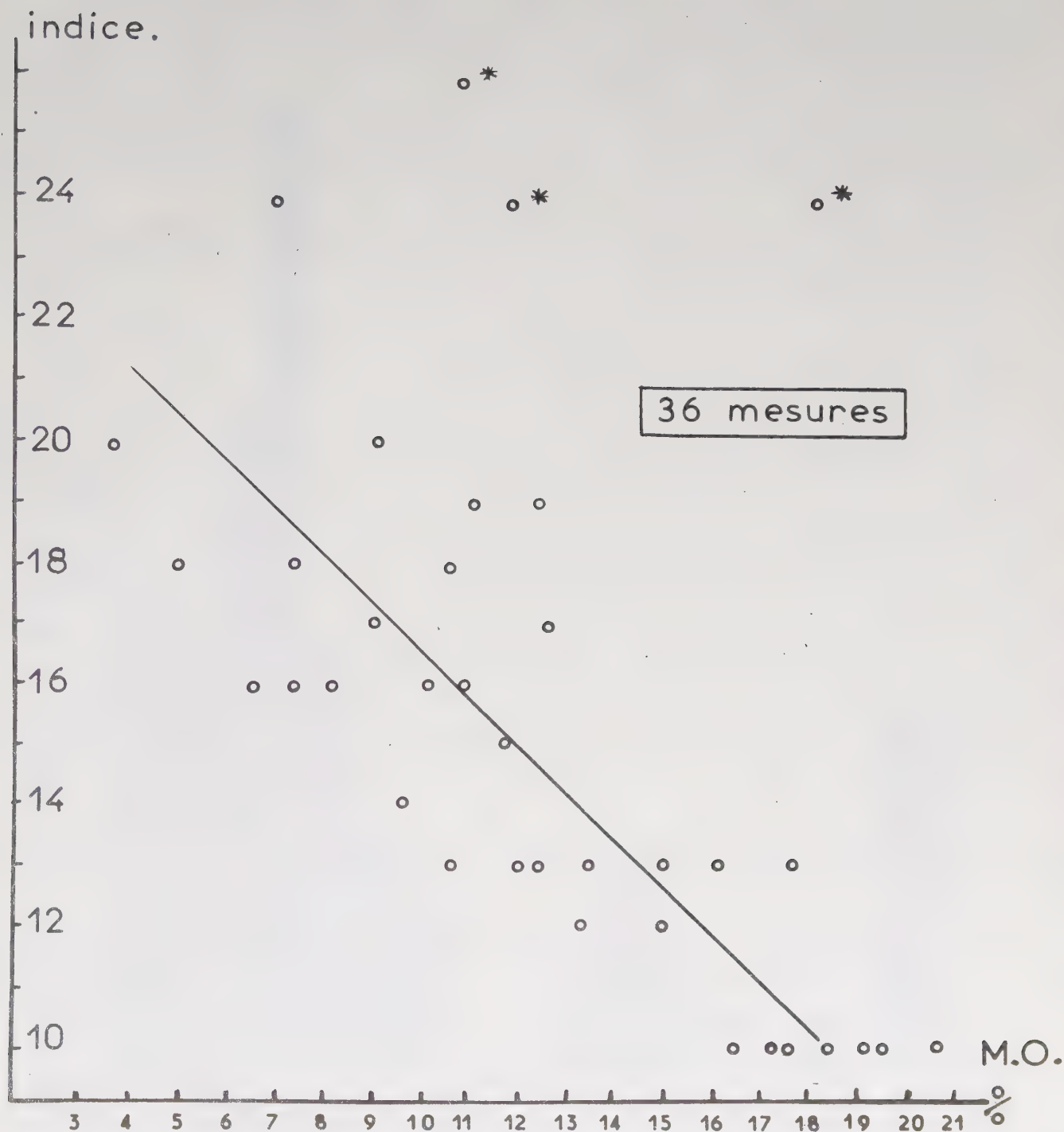
IV - ESSAI DE CORRELATION ENTRE LA MASSE OSSEUSE ILIAQUE ET " L'INDICE RADIOLOGIQUE VERTEBRAL "

Pour chiffrer d'une manière objective les évaluations souvent imprécises du degré d'intensité d'une ostéoporose vertébrale, il nous a paru commode de définir *un indice radiologique vertébral* résumant par un seul chiffre l'état d'un rachis dorso-lombaire ostéoporotique. Cet indice ne fait pas intervenir la notion très subjective de pâleur radiologique des corps vertébraux, et ne tient compte que des déformations de ces derniers. Il n'a aucun intérêt pour le diagnostic très précoce d'une ostéoporose vertébrale mais il permet de chiffrer la sévérité du processus chez un malade, d'effectuer des comparaisons entre des sujets différents et de suivre précisément l'évolution des dégâts vertébraux chez un même patient.

Il peut être établi sur l'examen *d'un seul cliché* de profil de la colonne dorso-lombaire centré sur D₁₁-D₁₂. Ce cliché comporte toujours au moins 10 vertèbres les quatre premières vertèbres lombaires et les six dernières vertèbres dorsales. On examine de bas en haut les corps vertébraux de L₄ à D₇ et selon l'aspect de leur contour on affecte à chaque vertèbre un coefficient égal

- à 1 si la vertèbre est normale,
- à 2 si elle est biconcave,
- à 4 si elle est tassée en coin ou en galette, ce coefficient élevé marquant le caractère de gravité de la lésion anatomique.

Essai de corrélation entre la masse osseuse
iliaque et l'indice radiologique vertébral .



Si les 10 vertèbres ont des contours normaux le coefficient 1 est multiplié par 10 et l'indice normal est de 10. Il pourrait atteindre théoriquement 40 si les 10 vertèbres étaient tassées.

Nous avons calculé cet indice chez 36 sujets normaux ou ostéoporotiques ayant eu par ailleurs une biopsie quantitative. Les résultats, confrontés à ceux de la masse osseuse iliaque, sont indiqués sur le graphique XIX.

La corrélation paraît *assez bonne* à l'exception de trois . points aberrants marqués d'un astérisque et correspondant à des ostéoporoses vertébrales pures sans raréfaction associée du spongieux iliaque.

L'indice radiologique vertébral paraît donc pouvoir refléter assez précisément l'intensité d'un processus diffus de raréfaction osseuse.

V - LES SURFACES EN RESORPTION

Exprimées en pourcentage de la surface osseuse totale, elles ont été évaluées au niveau du spongieux *iliaque* chez 71 sujets avec la méthode indiquée plus haut. Les mesures sont exprimées sur l'histogramme XX. On peut distinguer trois groupes de résultats :

- le premier, groupant 56 sujets sur 71, peut être considéré hypothétiquement comme représentant les résultats normaux.
- les deux autres sont composés de sujets présentant une hyperostéoclasie moyenne (9 cas) ou importante (6 cas).

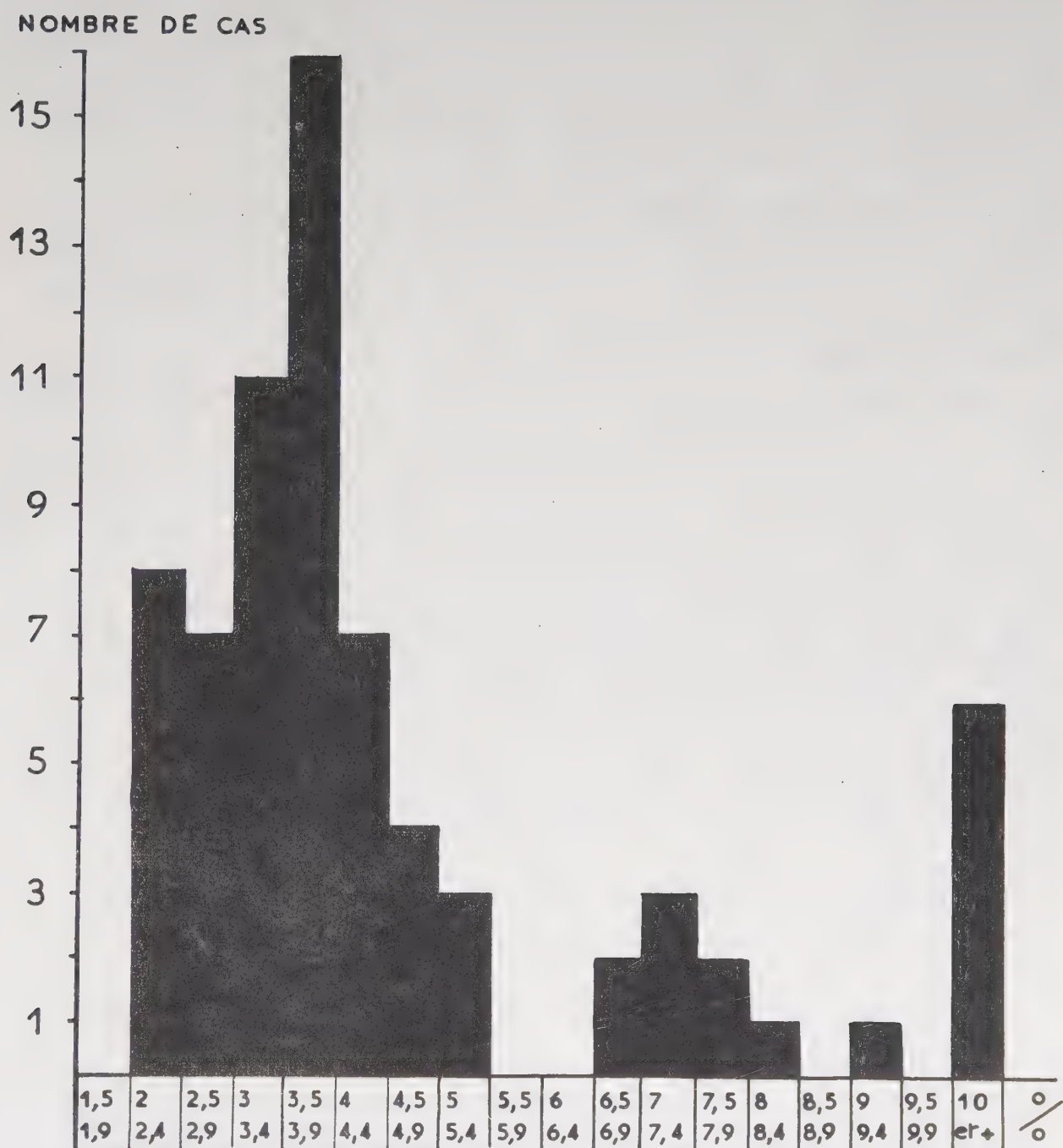
Nous avons donc considéré comme chiffre normal des surfaces de résorption celui de 2,5 à 4,4 %, 41 des 56 valeurs étant comprises entre ces deux chiffres. Ces chiffres sont inférieurs à ceux trouvés par les autres auteurs pour les raisons techniques exposées plus haut.

Quinze mesures effectuées au niveau du spongieux *vertébral* ont fourni des résultats très voisins de ceux notés chez les mêmes malades dans l'os iliaque.

Nous avons tenté d'établir des corrélations entre l'importance des surfaces en résorption et deux données biologiques dont on peut présumer qu'elles sont influencées par l'intensité des processus de résorption : l'hydroxyprolinurie et la calcémie.

1. L'HYDROXYPROLINURIE reflète en effet en principe l'intensité du catabolisme du collagène, mais en fait plutôt l'importance du turnover osseux global. L'élimination quotidienne moyenne normale est comprise entre 25 mg et 40 mg/24 h., et elle est franchement élevée dans la maladie de Paget, l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie. Elle est basse dans l'hypoparathyroïdie.

Résultats de la mesure des surfaces osseuses
en résorption chez 71 sujets .Os spongieux
iliaque.



S.Res.

en % de la surface osseuse totale.

Nordin (1965) a montré chez 9 ostéoporotiques et 2 sujets normaux que l'hydroxyprolinurie/24 h./k. est d'autant plus élevée que l'ostéolyse (Vo -) calculée indirectement par le Ca 45 est plus importante.

Chez 30 sujets biopsiés, des dosages de l'hydroxyprolinurie/24 h. ont été effectués pendant plusieurs jours consécutifs (3 à 6 dosages : 23 cas; 2 dosages : 2 cas; 1 dosage : 5 cas) car on connaît les assez grandes variations possibles dans l'élimination quotidienne d'hydroxyproline. La moyenne des chiffres observés, exprimée en mg/24 h. a été confrontée avec le chiffre exprimant l'importance des surfaces en résorption. Le graphique XXI,2 montre qu'il n'apparaît aucune corrélation nette.

2. LA CALCEMIE moyenne, évaluée par plusieurs dosages dans la plupart des cas, a été mesurée chez 46 sujets biopsiés puis confrontée à l'intensité du processus de résorption. Aucune corrélation n'apparaît entre le chiffre de la calcémie exprimé en mg/l, et la surface de résorption exprimée en pourcentage de la surface osseuse totale (graphique XXI,1).

Nous chercherons plus loin à propos de chaque type d'ostéose étudié d'autres corrélations histo-biologiques, mais nous pensons que le véritable intérêt de ces confrontations serait de comparer les données histologiques quantitatives aux résultats de l'étude cinétique isotopique. Bien que la mobilisation du calcium de l'os ne dépende pas exclusivement de l'activité des ostéoclastes, mais d'autres phénomènes, comme l'ostéolyse périostéocytaire, nous présumons qu'une confrontation entre l'ostéolyse mesurée par le bilan cinétique et la mesure quantitative des surfaces de résorption serait utile. Une tentative de ce type faite par Bordier (1965) n'a pas montré de corrélation entre les deux faits, et cet auteur pense que cette absence de relation tient au fait que la méthode histologique qui compte les lacunes récentes et anciennes donne une vision statique de l'os non comparable à l'instantané dynamique que réalisent les épreuves cinétiques au Ca 45. De toute façon pour des raisons techniques momentanées nous n'avons pu avoir de bilan cinétique chez les sujets biopsiés.

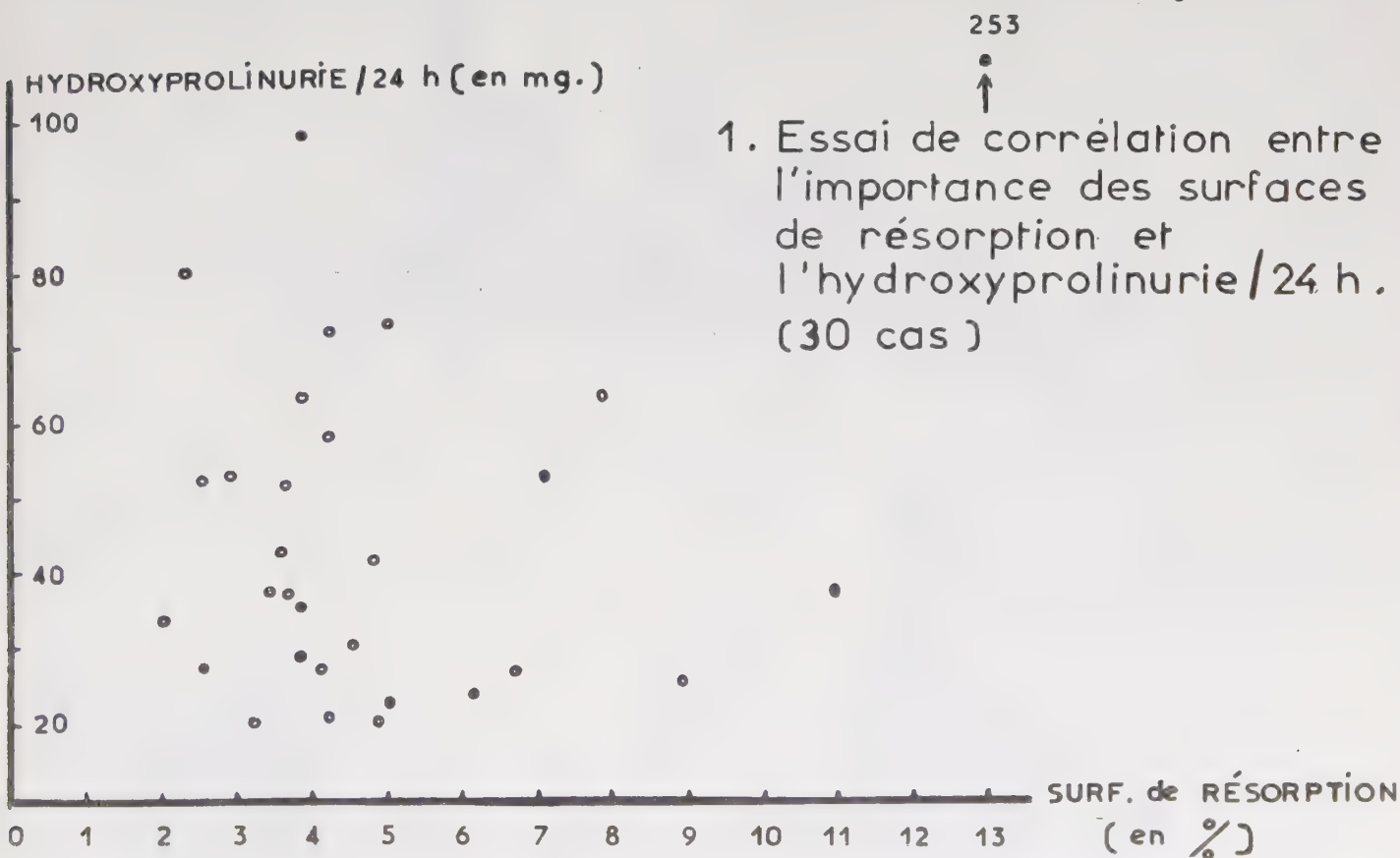
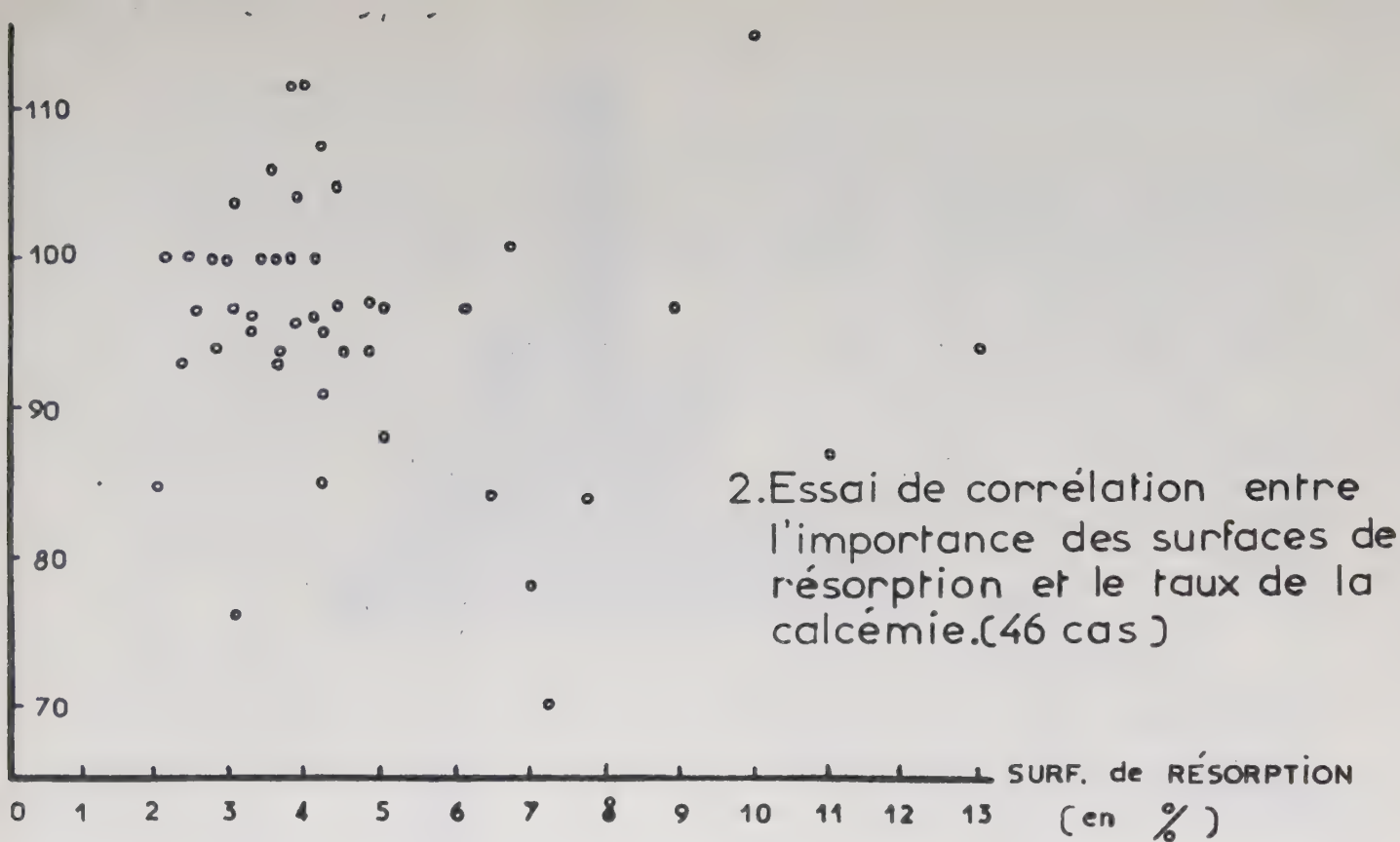
C - ANALYSE DES RESULTATS SELON LE TYPE D'OSTEOSE ETUDIEE

Celle-ci soulève d'abord le problème assez embarrassant des

I - SUJETS-TEMOINS "NORMAUX"

Cette notion de "normalité osseuse" est difficile à bien définir car elle implique des critères multiples : étiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques. Les sujets "normaux" doivent :

- être valides,
- être exempts de toute affection endocrinienne, métabolique,



- rénale ou néoplasique, de toute tare viscérale (gastrectomie, colectomie, hystérectomie ...), de toute thérapeutique modifiant le métabolisme osseux (corticoïdes en particulier),
- avoir des radiographies osseuses (colonne dorso-lombaire et bassin surtout) normales,
- avoir une calcémie et des phosphatases alcalines normales.

Si l'on s'en tient à ces critères rigoureux et nécessaires, nous n'avons parmi les 73 sujets étudiés aucun sujet strictement "normal". Notre travail a été en effet réalisé essentiellement dans un but de diagnostic sur des sujets soit malades, soit très âgés et invalides. Il sera à poursuivre sur des lots homogènes de sujets de tous âges décédés de maladies ne retentissant pas sur l'os, morts par accident, ou soumis à des interventions orthopédiques.

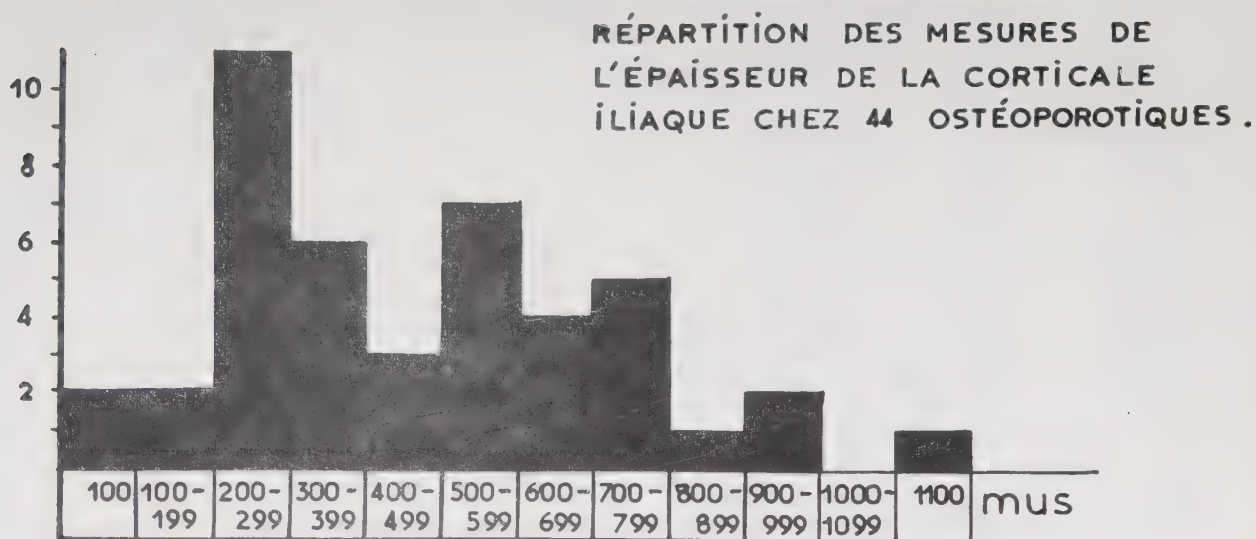
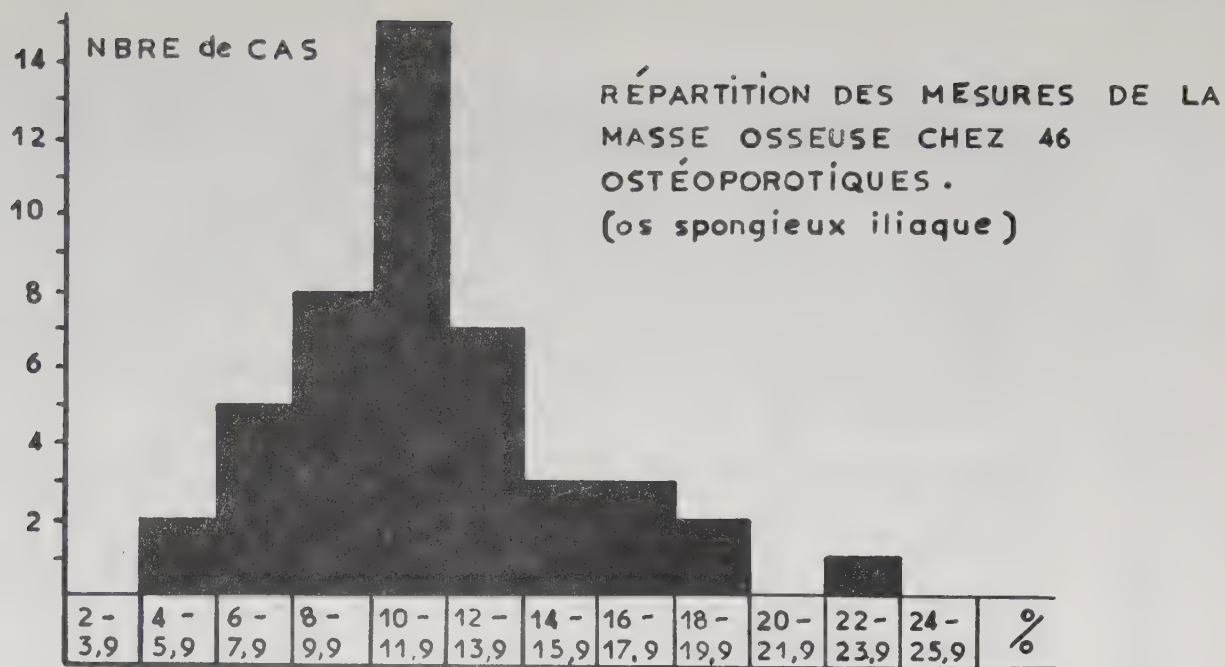
Cependant il est hors de doute que la distribution de nos résultats de mesure de la corticale et de la masse osseuse montre (histogrammes XIV et XV) une population de sujets "normaux" bien distincte du lot des ostéoporotiques. Nos résultats présumés "normaux" sont d'ailleurs bien conformes à ceux observés chez les sujets témoins par d'autres auteurs.

Nous admettons donc provisoirement et conventionnellement comme sujets présumés normaux :

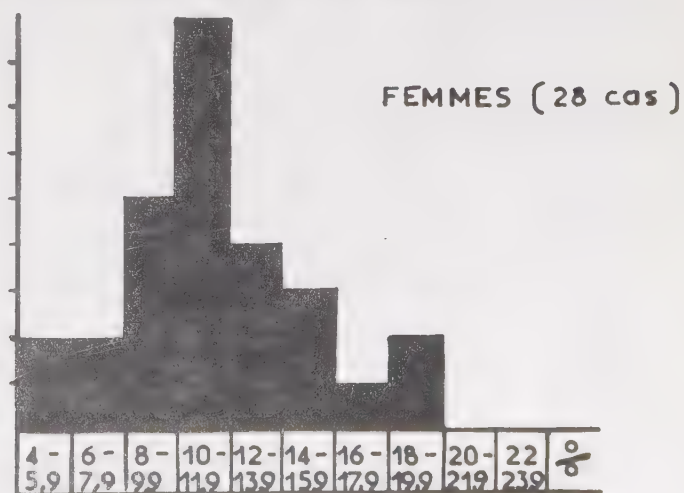
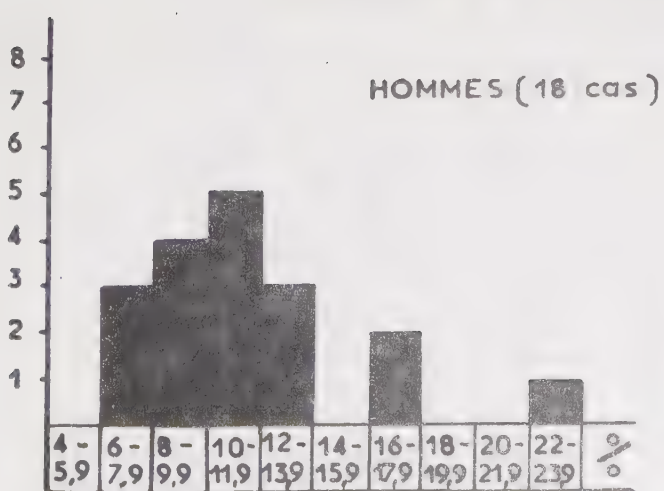
1. EN CE QUI CONCERNE LA MASSE OSSEUSE ET LA CORTICALE

les sujets ayant des radiographies du squelette normales (colonne dorso-lombaire et bassin en particulier). Cela élimine la plupart des ostéoses raréfiantes ou condensantes et les ostéomalacies à expression radiologique. Nous avons neuf sujets de ce type et le tableau ci-dessous résume les résultats les concernant.

: N° obs :	Sexe :	Age :	Masse osseuse du :	Epaisseur de la cort. :
:	:	:	spongieux iliaque :	iliaque externe :
:	:	:	(%) :	(μ) :
: 1 :	M :	23 :	17 :	900 :
: 3 :	M :	32 :	20,8 :	325 ;
: 6 :	F :	34 :	19,3 :	735 :
: 11 :	M :	46 :	16,6 :	515 :
: 28 :	M :	62 :	18,5 :	600 :
: 33 :	M :	66 :	15,3 :	460 :
: 66 :	F :	90 :	16,4 :	320 :
: 72 :	F :	94 :	20,1 :	625 :
: 73 :	F :	96 :	17,6 :	340 :
: MOYENNES :	:	:	:	:
:	:	60,3 :	18 :	535 :



Résultats de la MASSE OSSEUSE selon le SEXE



OSTÉOPOROTIQUES

- le chiffre moyen de la masse osseuse de l'os spongieux iliaque mesuré chez 9 sujets radiologiquement normaux âgés de 23 à 96 ans est donc de $18 \% \pm 0,6 \%$. Ce résultat établi sur 5 hommes et 4 femmes est très voisin de celui trouvé par Bordier (18,2 %); Sissons (17 % pour la tranche d'âge de 60 à 69 ans), Matrajt (19,7 %). Ces auteurs ont employé la même méthode que nous sur des échantillons osseux de même provenance (crête iliaque). Nous n'avons pas observé sur le petit nombre de cas étudiés de dégression nette de la masse osseuse avec l'âge, ni de différence entre les sujets des deux sexes.
- l'épaisseur moyenne de la corticale est chez ces 9 sujets de 535 μ . Ce chiffre correspond bien au sommet de la deuxième population de l'histogramme XIV.

2. EN CE QUI CONCERNE L'IMPORTANCE RELATIVE DES SURFACES DE RESORPTION

nous retiendrons provisoirement comme chiffre normal et compte tenu des méthodes que nous avons employées celui de : 2,5 - 4,4 % qui correspond au sommet de l'histogramme XX.

II - CAS PATHOLOGIQUES

A coté des 9 sujets "normaux", ils groupent 62 cas ainsi répartis :

- 46 ostéoporoses
- 10 ostéomalacies
- 4 maladies de Paget
- 1 maladie de Lobstein
- 1 hyperparathyroïdie très probable.

1. LES OSTEOPOROSSES

Les critères de définition de la maladie, ou plus exactement les éléments de référence du syndrome ont été les suivants :

- déformations des corps vertébraux sur les radiographies,
- raréfaction osseuse sur les coupes,
- calcémie, phosphorémie et phosphatases alcalines normales sur le plan biologique.

Le tableau 7 résume les types étiologiques des 46 ostéoporoses étudiées et indique nos principaux résultats.

- a) - L'épaisseur moyenne de la corticale iliaque externe mesurée chez 44 ostéoporotiques est de 490 μ , donc assez proche du chiffre "normal" de 535 μ . L'éventail des valeurs trouvées est très large puisqu'il s'étend de 92 à 2500 μ et la distribution est assez irrégulière comme le montre l'histogramme XXII. La corticale est donc en moyenne légèrement plus mince chez l'ostéoporotique que chez le sujet normal mais son épaisseur n'est nullement indicative du degré d'atrophie de l'os spongieux qu'elle recouvre comme nous l'avons montré plus haut (B.III.1).

	Nbre de cās	Ep. cort. (μ)	M.O. %	S.R. %	Aspect histologique d'OP pure	d'OPmal.
OP. d'apparence PRIMITIVE	22				14	8
.OP. IDIOPATHIQUE MASCULINE	6		11	4,1	3	3
.OP. COMMUNE PRÉSÉNILE	6		12,5	3,1	3	3
.OP. SÉNILE (65 ans)	10		12,5	3,3	8	2
OP. d'apparence SECONDAIRE	24				17	7
.OP. DIGESTIVE	5		10,4	4,5	2	3
.OP. DES GRABATAIRES	8		11,2	3,4	7	1
.OP. DE LA P.C.R.	4		8,7	3,5	2	2
.OP. CORTISONIQUE	1		9,2	3,8	-	1
.OP. CHEZ DES CANCÉREUX	5		12,1	3,6	5	-
.OP. APRÈS ABL.D'ADÉNOME PARATHYR.	1		13,8	4,2	1	-
Moyenne		490	11,2	25-44		
Res. normaux		535	18	25-44		
TOTAL	46				31	15

Résultats fournis par la lecture quantitative de la biopsie osseuse chez
46 ostéoporotiques

Tableau 7

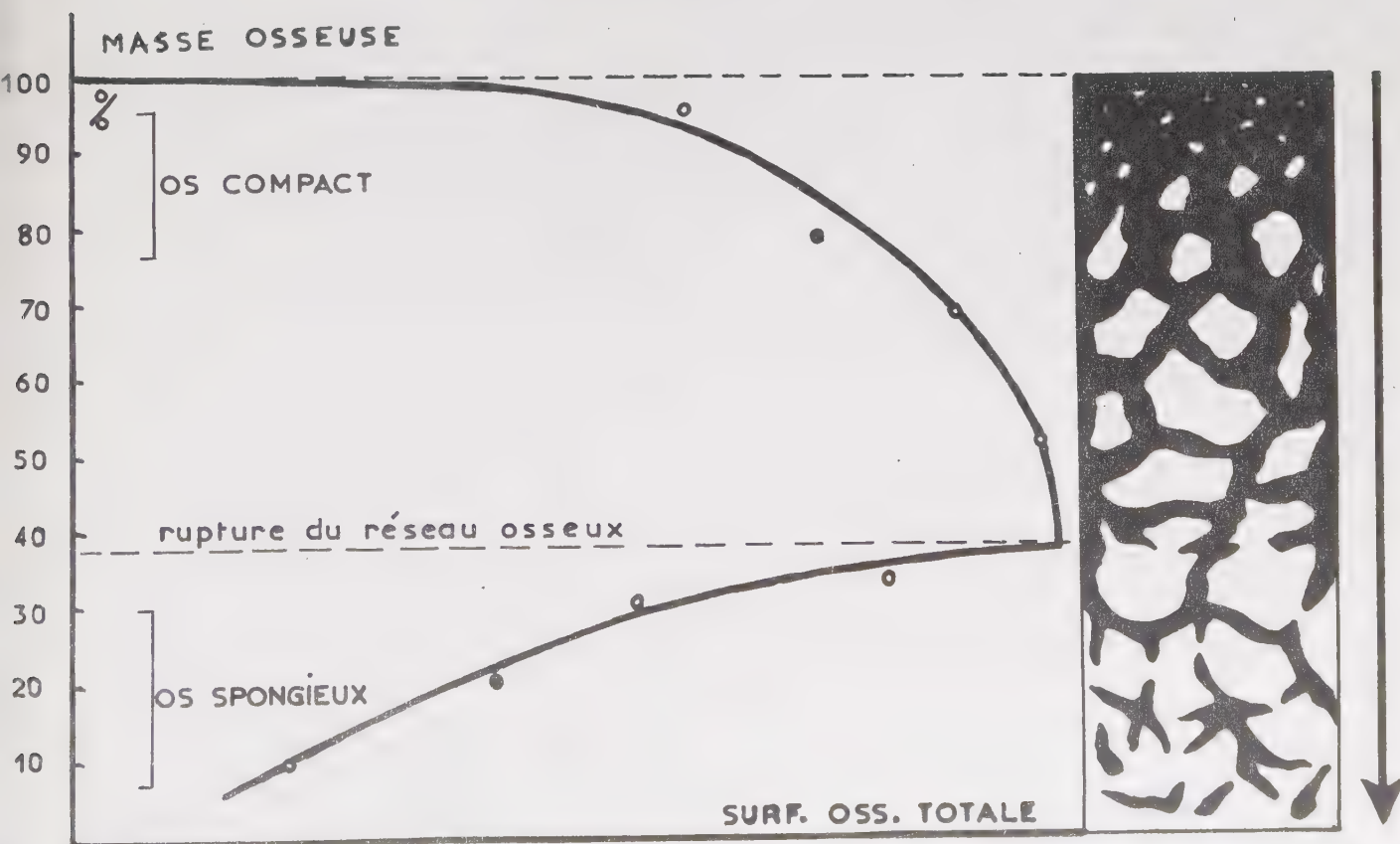
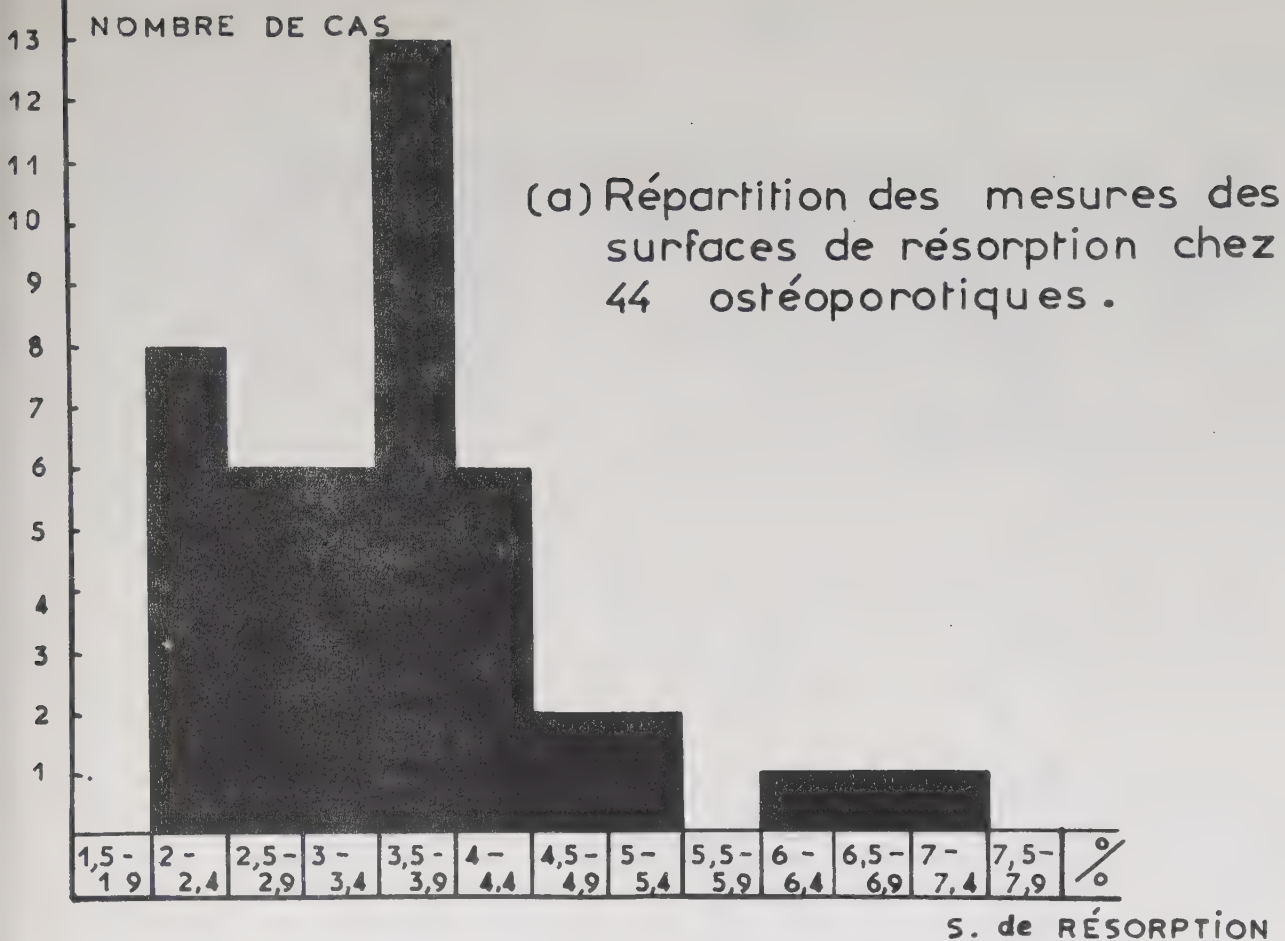
b) - La masse osseuse, évaluée chez 46 ostéoporotiques est très diminuée par rapport au chiffre normal puisque sa valeur moyenne a été trouvée à $11,2 \% \pm 0,5 \%$. La répartition des 46 valeurs, indiquée sur l'histogramme XXII est très homogène et 2/3 d'entre elles sont comprises entre 8 et 13,9 %. La répartition des chiffres *selon le sexe* montre une distribution identique dans les deux groupes, et les moyennes trouvées dans les deux cas sont identiques, voisines toutes deux de 11,2 % chez les 28 femmes et 18 hommes étudiés. Nous n'avons pas observé de relation entre l'intensité de l'ostéopore et l'âge.

L'intensité de la raréfaction osseuse nous a paru assez identique dans tous *les types d'ostéopore*, mais il faut cependant noter la sévérité des lésions chez nos quatre malades atteints de polyarthrite chronique rhumatismale. Ces patients présentaient des polyarthrites anciennes et étaient tous soumis depuis plusieurs années à la corticothérapie. Ces faits recoupent les constatations de Bied (1966) qui a noté que les ostéopores des polyarthritiques cortisonés étaient spécialement sévères et fréquemment compliquées de fractures.

Dans trois cas (obs. 22;36 et 60), malgré l'existence de signes radiologiques vertébraux d'ostéopore avec déformations des contours vertébraux, nous n'avons pas trouvé de raréfaction osseuse iliaque. Dans deux de ces cas où les signes rachidiens étaient très importants (obs. 22,36) la biopsie a révélé l'existence d'assez nombreux alignements ostéoblastiques, de nombreux lisérés préosseux, de quelques bordures ostéoïdes, donc d'une note ostéomalacique assez accentuée, et il est possible que la mesure de la masse osseuse ait été faussée par excès en englobant le volume ostéoïde. Dans le troisième cas (obs. 60) il s'agissait d'une ostéopore vertébrale pure, sans atteinte du bassin. Ces cas sont certainement exceptionnels si l'on en juge par le parallélisme assez rigoureux des masses osseuses vertébrale et iliaque dans la plupart des cas (graphique XVI) comme nous l'avons noté plus haut.

Notre résultat de 11,2 % pour la masse osseuse moyenne des ostéoporotiques est voisin de ceux de Bordier (1964) qui, chez 10 sujets, a trouvé un chiffre de 10,7 %, de Van der Heul (1963) : 10 à 13 % chez 4 sujets, de Sissons (1963) : 6 à 10 %, de Beck et Nordin (1960) : 12 %. Ces auteurs ont admis que la masse osseuse au dessous de laquelle on peut affirmer avec certitude le diagnostic histologique d'ostéopore est de 16 %. Ce chiffre est conforme à nos constatations puisque 5 seulement de nos 46 valeurs lui sont supérieures.

L'évaluation histologique quantitative de la masse osseuse, si elle est inutile lorsque le rachis présente d'indiscutables anomalies radiologiques, est de grand intérêt *pour affirmer une ostéopore fruste ou débutante*. Elle permet alors de confirmer ou d'infirmer un diagnostic important



(b) Devenir de la surface osseuse totale lorsque la masse osseuse diminue.

pour l'avenir locomoteur du malade. En effet Babaiantz (1948) a montré sur des pièces décalcifiées radiographiées que la transparence radiologique des corps vertébraux ne s'accroît qu'après une déminéralisation d'au moins 30 %, et qu'elle n'est évidente que pour une décalcification de 50 % du tissu osseux. Ces faits confirmés par Cobb (1952) expliquent les difficultés et les imprécisions de la densimétrie vertébrale, et rendent préférable dans les cas discutables le recours à la biopsie osseuse quantitative.

Par ailleurs la mesure de la masse osseuse paraît être le seul moyen de prouver anatomiquement *l'efficacité des thérapeutiques de l'ostéoporose* en montrant son accroissement sous l'effet du traitement. Une étude de ce type pourrait être effectuée pour juger précisément des effets des anabolisants et de la calcithérapie à forte dose, car les méthodes radiologiques ne nous paraissent pas assez sensibles pour permettre des comparaisons significatives.

2.- La surface de résorption, évaluée en pourcentage de la surface osseuse totale, a été mesurée chez 46 ostéoporotiques. La répartition de nos résultats, indiquée sur l'histogramme XXIIIa et les chiffres moyens signalés sur le tableau 7 ne nous autorisent à aucune conclusion formelle, les chiffres concernant les ostéoporotiques étant très voisins des chiffres normaux (environ 2,5 à 4,5 % dans les deux cas). Peut-être, pour les raisons techniques citées plus haut, nous n'avons pas noté comme Bordier (1965) d'augmentation relative des surfaces de résorption chez l'ostéoporotique, leur valeur restant identique à celle des sujets normaux en valeur absolue. Nous pensons que l'augmentation du pourcentage de la surface osseuse totale occupée par des lacunes de résorption tient uniquement à la réduction de la surface des travées accompagnant la réduction de la masse osseuse. Cette atrophie osseuse relève d'un déterminisme encore mal connu et il est impossible de déduire des faits ci-dessus que l'hyperostéoclasie est la cause de l'ostéoporose, l'ostéoporose étant elle-même la cause de cette hyperostéoclasie relative.

A ce propos nous avons cherché à savoir *ce que devient la surface des travées osseuses lorsque la masse osseuse diminue par atrophie du réseau spongieux*. Tant que les travées demeurent anastomosées entre elles en limitant des alvéoles fermées, la surface osseuse augmente lorsque la masse diminue. Lorsque les anastomoses sont rompues, les alvéoles communiquent entre elles et la surface osseuse diminue alors très vite à mesure que la masse osseuse se réduit. En planimétrant une série de schémas de réseaux osseux de plus en plus grêles nous avons obtenu la courbe XXIIIb. Dans l'os cortical la surface des canaux s'accroît donc lorsque l'atrophie progresse, alors que dans l'os spongieux ostéoporotique le réseau est en général assez grêle pour que la surface diminue avec la masse osseuse.

L'étude de l'intensité des signes de résorption en fonction des formes étiologiques d'ostéoporoses nous a permis de dégager une seule notion probablement significative : *l'accroissement de l'ostéoclasie (4,5 %) dans les ostéoporoses digestives*. Ce fait déjà noté par Bordier (1964) pourrait être interprété comme la conséquence d'une hyperactivité parathyroïdienne de réajustement survenant en réponse à une malabsorption du calcium. Celle-ci est très probable chez nos 5 malades dont deux étaient gastrectomisés (obs.27 et 38), un porteur d'une gastro-entéro-anastomose (obs.24), un cirrhotique (obs.10), un atteint d'une diarrhée chronique ancienne (obs.35).

d) - Constatations histologiques non quantitatives.

A côté des mesures effectuées sur chacune des coupes, nous avons recherché qualitativement sur les préparations l'existence

- . de signes d'activité ostéoblastique
- . d'anomalies des ostéocytes et de leurs logettes.

1. Alors que sur les 46 biopsies d'ostéoporotiques, 31 montraient des travées à bords lisses presque totalement dépourvus d'ostéoblastes ou tapissés par quelques rares ostéoblastes inactifs endothéliiformes, dans 15 cas nous avons observé :

des alignements d'ostéoblastes épais, pseudo-épithéliaux, actifs, séparés de l'os calcifié par un liséré préosseux plus ou moins large qui lorsqu'il dépasse 10 μ peut être nommé bordure ostéoïde.

A coté des ostéoporoses "pures" représentant les 2/3 des cas nous avons donc observé dans 1/3 des cas des aspects d'ostéoporomalacie.

Nous avons cherché à savoir si ce facteur ostéomalacique, traduit histologiquement par des signes "d'ostéoïdose", était plus fréquemment associé à la raréfaction osseuse dans certaines formes étiologiques d'ostéoporoses.

Le tableau 7 montre que :

- les raréfactions "pures" sont surtout fréquentes dans l'ostéoporose sénile (8 fois sur 10) et dans l'ostéoporose d'immobilisation des grabataires (7 fois sur 8).
 - les tableaux histologiques mixtes, associant raréfaction et ostéoïdose sont surtout fréquents dans les ostéoporoses idiopathiques masculines (3 fois sur 6), les ostéoporoses préséniles (3 fois sur 6), les ostéoporoses digestives (3 fois sur 5), les ostéoporoses de la PCR (2 fois sur 4).
2. Dans un assez grand nombre de cas d'ostéoporoses séniles, chez des malades âgés de plus de 85 ans, nous avons observé l'existence dans des travées souvent réduites à l'état d'ilôts atrophiques, d'ostéoplastes vides, élargis, arrondis. Dans des logettes voisines les ostéocytes étaient pycnotiques ou fragmentés. Pour Dufour (1952) cet os acellulaire serait propre à l'ostéoporose. Pour Sissons (1964)

et Frost (1960a) il ne s'agirait que d'un phénomène de sénescence tissulaire comme nous l'avons détaillé dans l'étude de l'ostéocyte. De toute façon il est très probable que l'ostéocyte, dont on connaît maintenant les propriétés ostéoclastiques et ostéogénétiques, participe au déséquilibre du remaniement osseux dont naît l'ostéoporose.

e) - Apport de l'histologie quantitative à la définition et à l'étude pathogénique des ostéoporoses.

1. L'ostéoporose a été définie comme une diminution assez importante de la masse osseuse pour que les os n'aient plus une résistance mécanique compatible avec leurs fonctions. Cette définition concerne une ostéoporose à expression clinique déjà manifeste, et nous met en face de dégâts anatomiques déjà irréversibles : tassements vertébraux, fracture du col fémoral ...etc ... La meilleure définition de l'ostéoporose, la plus "préventive", nous paraît être histologique : réduction de la masse osseuse iliaque au dessous de 16 %. On peut reconnaître de cette façon la maladie alors qu'elle est cliniquement latente, déjà soupçonnable radiologiquement (vertèbres biconcaves), mais histologiquement manifeste. C'est à ce stade avant ses complications douloureuses et invalidantes qu'elle pourra être le plus efficacement traitée.
2. La réduction de la masse osseuse, caractéristique de l'ostéoporose, résulte d'un déficit chronique de la balance squelettique, la résorption dépassant l'apposition. Ce déficit peut s'inscrire dans un remaniement global (ou turnover) excessif, normal ou insuffisant, et ce fait explique le polymorphisme étiologique, biologique et histologique des ostéoporoses. Selon Frost (1963c) :
 - . Si le turnover est accrû globalement mais avec une ostéoclasie plus augmentée que l'apposition, l'ostéoporose surviendra dans un contexte de remaniement très actif : c'est le cas de l'ostéoporose des hyperthyroïdiens.
 - . Si le turnover est normal l'apposition osseuse reste normale, mais le déficit physiologique normalement croissant avec l'âge entre l'ostéoclasie et l'ostéogénèse peut s'exagérer par hyperostéoclasie (v. Planche VIII). Cette dernière pourrait être déclenchée par une carence calcique (Nordin, 1964). Frost explique par ce mécanisme l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose sénile.
 - . Si le turnover est bas l'apposition peut être plus déprimée que l'ostéoclasie. C'est le cas de l'ostéoporose cortisonique et de certaines ostéoporoses séniles.

N° obs	Age	RADIOLOGIE			BIOLOGIE					HISTOLOGIE			Intervention Xcale
		RAREF. OSS.	LITH. REN.	CH.CAL- CINOSE	CaS. mg/l	CaU. mg/j	PS. mg/l	PU. mg/lj	TRP	M.O. %	S.R. %	Dgc histolog.	
1	23	0	++	0	108	650	38,4	750	0,99	17	4,2	os normal	non
3	32	0	+++	0	112	460	41,5	1140	0,85	208	3,8	os normal	oui. pas d'adén.
6	34	0	++	0	94	265	40,5	605	-	19,3	4,5	os normal	non
8	35	0	++	0	100	115	40	680	0,89	11,4	3,6	ostéoporose	non
11	46	0	++	0	112	275	34	720	0,91	16,6	3,8	os normal	non
24	59	+++	0	0	104	149	30	545	0,67	8,2	3,8	op.malacie	oui. pas d'adén.
28	62	0	+++	0	100	130	43,3	855	0,92	18,5	3,4	os normal	non
56	79	++	++	++	120	365	21	560	0,54	16,6	10	hyp.p.thyr.?	non

Arguments paracliniques ayant fait évoquer l'hyperparathyroïdie(8 malades).
Résultats des mesures histologiques.

2. LES OSTEOMALACIES

Les 10 ostéomalaciques dont nous avons examiné les prélèvements biopsiques ou nécropsiques présentaient tous, en dehors de signes cliniques plus ou moins évocateurs, des stigmates radiologiques ou biologiques caractéristiques de la maladie. Toutes les coupes montraient des signes histologiques patents d'ostéomalacie avec bordures ostéoïdes larges, supérieures à 10 μ . Il s'agissait dans tous les cas d'ostéomalacies d'apport ou nutritionnelles, aucun de nos malades ne présentant de diabète phosphoré.

Le tableau 8 résume l'ensemble des données concernant ces 10 malades, et exprime nos résultats.

- a) - L'épaisseur moyenne de la corticale iliaque externe est très proche du chiffre normal (535 μ) puisqu'elle est de 512 μ .
- b) - L'étude de la masse osseuse du spongieux iliaque est plus intéressante.

En effet, la masse osseuse telle qu'elle est mesurée chez l'ostéomalacique avec l'oculaire intégrateur représente la somme

- du volume de l'os normalement calcifié
- du volume du tissu ostéoïde présent
- du volume partiellement calcifié (Matrajt, 1967), compartiment pathologique intermédiaire situé entre les deux zones précédentes et présentant des affinités tinctoriales particulières.

Usant de coupes décalcifiées et de colorations standard, nous n'avons pas mesuré séparément les trois compartiments de la masse osseuse.

Nous exposerons globalement nos résultats puis distinguerons les ostéomalacies non traitées (8/10) des cas ayant reçu de la vitamine D avant la biopsie. (tableau 9)

1. Globalement nous avons trouvé une masse osseuse moyenne de 22 %, supérieure à la masse normale (18 %)
2. Chez les 8 ostéomalaciques non traités, la masse osseuse moyenne est de 19 %, voisine de la normale (18 %).

:	N°	Masse osseuse (%)	Surf. résorption (%)
:	obs. :		
:	4 :	17,7	5 :
:	23 :	28,8	11 :
Non	25 :	16,3	7,3 :
traités par	29 :	17,8	3,2 :
la vitamine	30 :	13,6	6,5 :
D.	34 :	19,6	7,8 :
(8 cas/10)	47 :	20	6,2 :
:	64 :	17,8	6,7 :
Moyenne	:	19 %	5,7 % :
(2 cas/10)	19 :	37	13 :
traités par	59 :	31	8,9 :
la vitamine	:		
D.	:		
Moyenne	:	34 %	10,0 % :

Matrajt (1967) comparant 13 sujets normaux et 11 ostéomalaciques non traités a trouvé une augmentation assez nette du volume osseux total chez les ostéomalaciques (25,3 % contre 19,7 %) mais a travaillé sur de l'os non décalcifié. Cette masse osseuse des ostéomalaciques se décompose ainsi (Matrajt, 1967) :

- volume calcifié	env.	12,4 %
- vol. partiellement calcifié	env.	4 %
- vol. ostéoïde	env.	8,9 %

Volume osseux total = 25,3 %

3. Chez les 2 ostéomalaciques traités par la vitamine D antérieurement à la biopsie (obs. 19 et 59), la masse osseuse est très franchement augmentée puisqu'elle atteint 34 %. En fait ces malades avaient eu un traitement très intermittent et insuffisant et revenaient à l'hôpital pour persistance de leurs douleurs. Il s'agit donc de cas particuliers, très comparables au cas N° 32 cité par Matrajt (1967). Avec un traitement insuffisant le volume calcifié s'accroît mais le volume ostéoïde ne diminue que faiblement et ces deux faits entraînent l'augmentation de la masse osseuse globale.

Dans les ostéomalacies suffisamment traitées ou suffisamment sensibles à la vitaminothérapie, la masse osseuse diminue après le traitement. En effet le volume ostéoïde redevient très faible (au chiffre normal de 1 % environ), et de son côté le volume calcifié s'accroît jusqu'à la normale.

Ces faits permettent de souligner tout l'intérêt que présentent les biopsies quantitatives itératives pour surveiller le traitement d'une ostéomalacie.

Dans deux cas où l'ostéomalacie fut une découverte d'autopsie, l'examen du spongieux vertébral nous a permis de vérifier l'identité des lésions vertébrales avec celles de l'os iliaque.

c) - L'étude des surfaces de résorption chez les 10 ostéomalaciques nous a fourni les résultats suivants :

1. Globalement la résorption moyenne est supérieure aux chiffres normaux (2,5 - 4,5 %) puisqu'elle atteint 7,6 %.
2. Chez les malades non encore traités par la vitamine D la résorption moyenne est également élevée, mais assez faiblement, atteignant 5,7 %. Cette augmentation de l'activité ostéoclastique n'a pas été globalement observée par Matrajt (1967) qui, sur des coupes non décalcifiées, a remarqué que les surfaces de résorption sont d'autant plus réduites que les surfaces occupées par du tissu ostéoïde sont plus importantes. Il est licite de penser que l'hyperostéoclasie que nous avons observée puisse être due à un hyperfonctionnement parathyroïdien.

3. Chez les 2 ostéomalaciques traités avant la biopsie par la vitamine D, nous avons observé une hyperostéoclasie encore plus accentuée puisque les lacunes d'Howship occupent 10,9 % de la surface osseuse totale. Dans le cas 32 de Matrajt (1967) cliniquement comparable à nos observations 19 et 59, le traitement a fait aussi passer les surfaces de résorption de 7 à 16 %. Cette résorption accrue peut s'expliquer probablement
- par une réduction de la surface ostéoïde qui "laisse plus de place" à l'ostéoclasie.
 - par l'action directe de la vitamine D sur l'os où elle stimule l'ostéoclasie (Carlsson, 1964), cette stimulation faisant intervenir pour certains (Crawford, 1957; Rasmussen, 1967) un maillon parathyroïdien.

d) - Constatations non quantitatives

A coté des mesures qu'il a permises, l'examen des coupes nous a montré :

- qu'avec la coloration à l'hématéine-phloxine-safran effectuée sur des pièces décalcifiées par l'acide nitrique les coupes sériées révèlent la présence très irrégulière des bordures ostéoïdes. Celles-ci paraissent absentes sur plusieurs coupes pour apparaître, évidentes, sur la coupe suivante. Ces faits tiennent moins à une répartition irrégulière dans l'os des bordures ostéoïdes qu'au mauvais pouvoir de discrimination des colorants à l'égard du tissu préosseux lorsqu'ils agissent sur des préparations décalcifiées en milieu acide. Nous avons insisté plus haut sur les inconvénients de la décalcification acide. De ce fait les coupes sériées offrent avec la méthode standard beaucoup plus de chance de pouvoir affirmer le diagnostic histologique d'ostéomalacie qu'une coupe unique.
- que l'allure générale de l'os spongieux ostéomalacique rappelle dans certains cas l'os pagétique. Des travées osseuses assez massives, aux contours très irréguliers, souvent renflées aux noeuds du réseau voisinent avec d'étroites bandes osseuses à bords très découpés. L'ostéoblastose, l'ostéoïdose et l'hyperostéoclasie ajoutent à la ressemblance, et dans un cas d'ostéomalacie traité à masse osseuse élevée (37 %) et à résorption accrue (13 %) nous avons, hors du contexte biologique, évoqué un instant une maladie de Paget au début (Obs. 19).

3. LA MALADIE DE PAGET,

généralement évidente au premier examen d'une coupe, ne relève pas des méthodes quantitatives dans un but diagnostic. Ces techniques pourraient au contraire avoir un intérêt pathogénique dans l'étude des stades initiaux de la maladie.

Nous avons examiné des prélèvements biopsiques effectués chez 4 malades porteurs de la maladie de Paget. Le tableau ci-dessous résume les faits principaux concernant ces 4 cas.

N° obs	Age	Localisation des s. radiologiques	Phosph. Alc (U.B.)	Cortic. (μ)	M. Oss. (%)	S. Res. (%)
16	54	Bassin	31	450	50	42
37	67	3° vert.lombaire	4,5		48	45,9
49	74	Aile iliaque 2° vert.lombaire	7,6	800	55,7	45
51	76	Tibias. Fémur D	11,5		40,8	40
			Moyenne		48,6%	43,2%

Ces malades, tous du sexe masculin, présentaient une maladie de Paget localisée ou peu étendue. La biopsie fut effectuée trois fois au niveau de la crête iliaque, une fois au niveau du grand trochanter (obs. 37).

- l'épaisseur moyenne de la corticale externe iliaque* n'a pu être mesurée que dans 2 des 4 cas. Chez les deux autres malades, la corticale était irrégulière, par endroits déhiscente, les travées du spongieux paraissant alors implantées directement dans le périoste. Les chiffres observés sont trop peu nombreux pour être significatifs.
- la masse osseuse de l'os spongieux iliaque (3 cas) et trochantérien (1 cas)* est extrêmement augmentée, égale en moyenne à 48,6 %, ce chiffre signant bien la nature condensante de l'ostéose.
- les surfaces de résorption* sont énormes, occupant 43,2 % des surfaces osseuses totales, les surfaces restantes étant d'ailleurs occupées par des alignements ostéoblastiques et quelques bordures ostéoïdes. La maladie de Paget est une ostéose à turnover très accru et à bilan squelettique excédentaire.

4. LA MALADIE DE LOBSTEIN

Nous avons pu examiner un prélèvement nécropsique iliaque effectué chez une malade atteinte d'ostéogénèse imparfaite tardive et décédée à 74 ans. Présentant des sclérotiques bleues, des antécédents familiaux de maladie de Lobstein, des antécédents personnels de fractures multiples, elle était grabataire depuis l'âge de 54 ans.

L'examen quantitatif de l'os a révélé :

- une atrophie extrême de l'os compact et de l'os spongieux avec
 - . corticale externe très mince, épaisse de 45 μ
 - . une masse osseuse effondrée, à 3,8 %.
- des stigmates de remaniement très réduits avec
 - . de très rares ostéoblastes endothéliiformes plaqués contre les îlots osseux atrophiques,
 - . de rares lacunes de résorption occupant 2,7 % de la surface des travées,
- un aspect normal du tissu osseux lui-même dont les lignes cimentantes sont bien ordonnées, les ostéoplastes normaux, les ostéocytes bien visibles.

Ces aspects sont ceux d'une ostéoporose sévère à turnover osseux bas.

5. HYPERPARATHYROIDIES ET BIOPSIE QUANTITATIVE

Puisqu'elle est capable de quantifier l'importance de l'ostéoclasie en évaluant la surface relative des lacunes de résorption, il est légitime de penser que l'étude quantitative de la biopsie osseuse peut aider au diagnostic des hyperparathyroïdies. Non pas dans les formes où existent des images radiologiques géodiques ou tumorales capables d'orienter la biopsie, mais dans les formes ostéoporotiques ou ostéomalaciques avec hyperclarté radiologique diffuse du squelette, ou surtout dans les formes rénales avec lithiase sévère. Dans ces cas, à côté des très importants arguments biologiques, la constatation d'une résorption quantitativement accrue peut apporter un argument décisif dans la décision opératoire. Ces données histologiques sont bien sûr incapables de trancher entre hyperparathyroïdie secondaire et hyperparathyroïdie primitive mais elles sont certainement utiles pour prouver l'hyperactivité parathyroïdienne.

C'est dans ce but pratique que nous avons examiné des biopsies osseuses faites chez 8 malades suspects d'hyperparathyroïdie. Le tableau 10 résume l'ensemble des arguments cliniques, radiologiques et biologiques qui ont fait évoquer l'hyperparathyroïdie, et rapporte nos résultats.

. Dans 7 cas nous n'avons pas observé d'hyperostéoclasie, la surface relative de résorption étant voisine des chiffres normaux (2,5 à 4,5 %), comprise entre 3,6 et 4,5 %. Chez deux de ces malades (obs. 3 et 24) les arguments cliniques, radiologiques et biologiques furent suffisants pour faire poser l'indication de cervicotomie. Dans les deux cas la recherche fut infructueuse mais fut rendue difficile il est vrai dans un des cas (obs. 3) par une cervicotomie antérieure elle-même négative.

. Dans 1 cas (obs. 56) l'association des signes osseux, d'une chondrocalcinose articulaire, d'une lithiase rénale, d'une hypercalcémie à 120 mg, d'un TRP à 0,54, fit affirmer l'hyperpa-

N° obs	Age	RADIOLOGIE			BIOLOGIE					HISTOLOGIE			Intervention Xcale
		RAREF. OSS.	LITH. REN.	CH.CAL- CINOSE	CaS. mg/l	CaU. mg/lj	PS. mg/lj	PU. mg/lj	TRP	M.O. %	S.R. %	Dgc histolog.	
1	23	0	++	0	108	650	38,4	750	0,99	17	4,2	os normal	non
3	32	0	+++	0	112	460	41,5	1140	0,85	208	3,8	os normal	oui.pas d'adén.
6	34	0	++	0	94	265	40,5	605	-	19,3	4,5	os normal	non
8	35	0	++	0	100	115	40	680	0,89	11,4	3,6	ostéoporose	non
11	46	0	++	0	112	275	34	720	0,91	16,6	3,8	os normal	non
24	59	+++	0	0	104	149	30	545	0,67	8,2	3,8	op.malacie	oui.pas d'adén.
28	62	0	+++	0	100	130	43,3	855	0,92	18,5	3,4	os normal	non
56	79	++	++	++	120	365	21	560	0,54	16,6	10	hyp.p.thyr.?	non

Arguments paracliniques ayant fait évoquer l'hyperparathyroïdie(8 malades).
Résultats des mesures histologiques .

rathyroïdie. La résorption fut trouvée nettement accrue, intéressant 10 % de la surface des travées. L'âge (79 ans) et l'état clinique firent réfuter l'indication de cervicotomie.

Tous ces faits n'apportent pour l'instant que des arguments indirects à l'appui de l'hypothèse selon laquelle la biopsie quantitative peut être une donnée importante du bilan paraclinique dans certaines formes d'hyperparathyroïdie. Ils ne s'inscrivent pas pour le moment en faux contre ce point de vue. D'autres mesures dans des hyperparathyroïdes certaines avec adénome certain seront à effectuer avant de juger la validité de la méthode.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS OBTENUS
par l'examen quantitatif des prélèvements osseux faits
chez 73 sujets

N°	Nom	SEXE	AGE	BIOP.	NEC.	CR. ILIA.	VER. LB.	N° COUPE	EP. COR. il. ext (mus)	M.O. IL. (%)	M.O. VER. (%)	S.R. IL. (%)	S.R. VER. (%)	Dgc. histo.	ORIG. *
1	PRA..	M	23	+		+		AL 8706	900	17		4,2		N	E
2	JOU..	M	30	+		+		AL 9676	695	11,8		7		OP _m	C
3	ARG..	M	32	+		+		AL 3132	325	20,8		3,8		N	E
4	FRA..	M	33	+		+		AL 4461	310	17,7		5		OM	E
5	FLA..	F	33		+	+	+	A 246	92	5,2	4,6	3,6	3,7	OP	C
6	BAR..	F	34	+		+		AL 2715	735	19,3		4,5		N	E
7	BES..	M	34	+		+		AK 11320	700	10,8		5		OP	E
8	DUC..	M	35	+		+		AL 8234	845	11,4		3,6		OP	E
9	DOM..	M	35	+		+		AL 6041	2500	16,1		2,4		OP	E
10	CAQ..	M	38	+		+		AL 10153	200	12,1		3,6		OP	E
11	MAT..	M	46	+		+		AL 1721	515	16,6		3,8		N	E
12	ROG..	M	47	+		+		AL 5265	310	7,1		3,6		OP _m	E
13	LAC..	F	51	+		+		AL 7784	920	13,8		4,2		OP	C
14	GUI..	F	53	+		+		AK 11722	210	15,1		2,9		OP _m	C
15	MES..	F	53	+		+		AK 8807	285	10		2,8		OP _m	C
16	BAR..	M	54	+		+		AL 2372	450	50		4,2		Pa _g	C
17	ULI..	F	55	+		+		AL 9511	550	11,2		4,9		OP _m	E
18	RIS..	M	55	+		+		AL 9658	340	6,7		2,5		OP	E

M.O.: masse osseuse

S.R.: surface de résorption

* E : Ste Pr Ravault . pav E . HE Herriot.

C : Ste Pr Vignon . Hôp. des Charpennes .

A : Ste Pr Ag. Garde Hôp. Antiquaille .

19	FAI..	M	56	+		+		AL 1628	225	37		13		OM	E
20	RAP..	F	57	+		+		AL 1577	620	12,6		2,2		OP	C
21	GRÍ..	F	58		+	+	+	AK 11164	95	6,6	4,6	6,6	6,6	OP _m	C
22	DED..	F	58	+		+		AK 11927	500	18,3		3		OP _m	C
23	VIR..	F	59	+		+		AK 11596	395	28,8		11		OM	C
24	VAC..	F	59	+		+		AK 10069	570	8,2		3,8		OP	C
25	DAU..	F	60	+		+		AK 10264	440	16,3		7,3		OM	C
26	GAC..	M	60	+		+		AL 3133	640	8,8		2,8		OP _m	E
27	BES..	F	61	+		+		AK 10503	460	12		6,1		OP _m	C
28	VAL..	M	62	+		+		AL 1848	600	18,5		3,4		N	E
29	CAV..	F	63	+		+		AK 11744	650	17,8		3,2		OM	C
30	GIN..	F	63	+		+		AL 10299	780	13,6		6,5		OM	C
31	BEZ..	F	64	+		+		AK 5468	140	11		3,2		OP	C
32	TIS..	F	65	+		+		AK 8805	645	?		3			C
33	CRO..	M	66		+	+		AK 5281	460	15,3		4,6		N	A
34	MAR..	F	66	+		+		AL 8275	965	19,6		7,8		OM	C
35	ROY..	F	66	+		+		AL 2861	550	12,5		4,1		OP _m	C
36	VIO..	F	67	+		+		AL 7005	975	18,3		4,4		OP _m	C
37	MER..	M	67	+		trochant.		AL 301		48		45,9		Pag.	C
38	GAR..	M	67	+		+		AL 8052	275	7,4		4,8		OP	E
39	RUA..	F	68		+	+	+	AK 10909	325	10,1	6,7	3,1	3	OP	C
40	HIL..	M	68	+		+		AL 9075	400	9,2		3,8		OP _m	E
41	CLA..	F	70	+		+		AL 3662	275	10,7		2		OP _m	C
42	COU..	F	71	+		+		AK 8804	630	15,8		4,4		OP	C

43	GRi..	F	71	+		+		AK 8809		9,1		2,1		OP	C
44	FAN..	F	71	+		+		AL 722	500	5,1		2,1		OP	C
45	BON..	M	71		+	+		AL 4036	370	10		5		OP	C
46	BUI..	M	71		+	+	+	AK 8844	255	10	6,3	2,5	1,9	OP	C
47	RIV..	F	72		+	+	+	AL 3658	230	20	16	6,2	4,2	OM	C
48	ZOS..	F	74		+	+		AL 4037	45	3,9		2,7		OP lobst.	C
49	BAR..	M	74	+		+		AK 11403		55,7		45		Pag	C
50	DUC..	F	76	+		+		AK 9537		9,8		4,2		OP	C
51	COU..	M	76	+		+		AK 4888		40,8		40		Pag	C
52	MEL..	F	77	+		+		AL 7267	760	10,7		4,1		OP	C
53	VIL..	F	77		+	+	+	AL 3130	260	11,9	10,3	3	2,9	OP	C
54	GAM..	F	78	+		+		AK 8808	540	15,1		3,5		OP	C
55	LAU..	M	79		+	+	+	AK 11888	320	16	11,6	3,6	3,6	OP	C
56	SAB..	F	79	+		+		AK 8806	235	3,6	3,6	10		HPT?	C
57	EMI..	M	79		+	+		AK 10777	740	9,5		2,4		OP	C
58	SER..	F	80		+	+		AK 11889	550	9		2,3		OP	C
59	GUI..	F	80	+		+		AK 11689	420	31		8,9		OM	C
60	GOB..	M	82	+		+		AK 9490	235	23		2,9		N	C
61	ROC..	F	82		+	+		AK 10908	765	16,3		3,6		OP	C
62	CHE..	M	83	+		+		AK 11743	200	12,7		3,8		OP	C
63	TOU..	F	83		+	+	+	AK 8810	325	11,4	8,5	3	2,6	OP	C
64	BOR..	F	84		+	+	+	AL 10238	700	17,8	11,3	6,7	7,2	OM	C
65	TAR..	F	87	+		+		AK 10068	670	7,5		3,9		OP	C
66	MON..	F	90		+	+	+	AK 11028	320	16,4	12,4	3	2,9	N	C

67	NEG..	F	90	+		+		AK 9650	175	8,8		3,7		OP _m	C
68	BAR..	M	92		+	+	+	AK 659	120	11	8,7	2	3,1	OP	C
69	BOU..	F	92		+	+	+	AL 2862		13,5	10,3	3,1	4,1	OP	C
70	CER..	F	92		+		+	AK 10504			6,8		14	OP	C
71	COU..	M	93		+	+	+	AK 11404	295	12,8	9,1	3,6	4	OP	C
72	BOL..	F	94		+	+	+	AK 10911	625	20,1	15,4	3,9	4,3	N	C
73	DUB..	F	96		+	+	+	AK 1495	340	17,6	9,3	3,4	3,9	N	C

CONCLUSIONS

- I - A la lumière des données récentes d'histophysiologie osseuse, la nécessité d'une étude dynamique du remaniement osseux apparaît clairement. L'os est en effet le siège d'un remodelage permanent non seulement tissulaire, mais aussi cellulaire et moléculaire.
1. Le tissu osseux est sans cesse remanié par les ostéoclastes destructeurs, les ostéoblastes constructeurs, mais également par les ostéocytes. Ceux-ci ne sont pas des ostéoblastes retraits, mais des cellules actives douées aussi d'un double pouvoir ostéolytique et édificateur.
 2. Les cellules participant au remaniement osseux dérivent de la cellule mésenchymateuse indifférenciées, et s'en différencient selon une filiation programmée à l'avance par le code nucléaire de la cellule ancêtre. Cette filiation se fait dans l'ordre suivant : cellule mésenchymateuse - ostéoclaste - ostéoblaste - ostéocyte. Le rythme de ses étapes est soumis aux influences hormonales, vitaminiques et physiques (Frost).
 3. Les molécules du collagène de la trame protéique, les cristaux minéraux et les liens qui les unissent ne sont pas fixes dans leur structure, mais subissent avec le temps une lente maturation chimique.
- II - L'étude quantitative du remaniement osseux fixe des instantanés histologiques de la dynamique osseuse. Cette étude est :
- A/ possible car l'os est un tissu privilégié qui garde, tel l'arbre, inscrites dans sa structure, les traces mesurables des activités cellulaires dont il est le produit. Parmi diverses méthodes dont les principes et les résultats sont exposés, une méthode d'examen de coupes sériées d'os a été choisie. Elle fait appel aux oculaires intégrateurs, et a permis sur 73 prélèvements osseux faits par biopsie transfixiante de la crête iliaque, et sur 16 prélèvements nécropsiques vertébraux d'effectuer, à côté de l'examen histologique classique, plusieurs mesures.
- celle de la "masse osseuse", ou pourcentage du volume total de l'os occupé réellement par du tissu osseux, à l'exception des espaces médullaires, vasculaires et lacunaires.

Elle est de 16 à 20 % au niveau de l'os spongieux iliaque normal, de 10 à 15 % au niveau du rachis lombaire. Il y a parallélisme entre la masse osseuse iliaque et celle des vertèbres lombaires.

- celle de l'importance de la résorption ostéoclastique par la mesure du pourcentage des surfaces osseuses occupées par des lacunes d'Howship. Nos chiffres normaux, compte tenu des techniques employées, sont compris entre 2,5 et 4,4 %. L'apposition ostéoblastique, également mesurable, n'a pas été évaluée ici pour des raisons techniques momentanées.

- l'épaisseur des corticales a enfin été mesurée avec un oculaire micrométrique sur 68 prélèvements iliaques et 3 prélèvements vertébraux et l'on note l'absence de parallélisme entre l'atrophie des corticales iliaques et celle de l'os spongieux dans les ostéoses raréfiantes.

B/ Ces études paraissent triplement utiles :

1/ -au diagnostic pratique des ostéoses diffuses, permettant :

- de mieux définir et de dépister plus précocement les ostéoporoses. L'étude de 46 cas d'ostéoporose nous a montré que la corticale iliaque externe est très peu amincie, que la masse osseuse moyenne est basse (11,2%), que la résorption est normale sauf dans les ostéoporoses digestives où elle est un peu accrue. On peut admettre comme définition histologique de l'ostéoporose une réduction de la masse osseuse du spongieux iliaque au dessous de 16 %.
- d'apprécier dans les ostéomalacies (10 cas) par l'augmentation de la masse osseuse iliaque (22 %), l'importance du tissu ostéoïde.
- de chiffrer dans la maladie de Paget (4 cas) la condensation osseuse par l'élévation de la masse (48,6 %) et l'intensité de la résorption (43,2 %).
- d'objectiver l'atrophie osseuse extrême dans la maladie de Lobstein (1 cas) par une masse effondrée, à 3,8 %.
- d'apporter par la mesure de l'ostéoclasie un argument histologique précis au diagnostic de certaines formes d'hyperparathyroïdie (formes décalcifiante diffuse ou lithiasique). Recherchée chez huit malades cliniquement et biologiquement suspects d'hyperparathyroïdie, l'hyperostéoclasie n'a été trouvée qu'une seule fois chez une malade qui ne put être opérée en raison de son âge et chez laquelle l'existence d'un adénome parathyroïdien ne put être anatomiquement prouvée. Chez les sept autres malades, la résorption était d'intensité normale. Parmi eux, deux sujets présentaient cependant des signes cliniques et biologiques

suffisants pour faire poser l'indication de cervicotomie exploratrice. Dans ces deux cas, l'intervention ne révéla pas d'adénome parathyroïdien. Ces faits n'apportent pour l'instant que des arguments indirects positifs à l'appui de l'hypothèse selon laquelle la biopsie quantitative peut être une donnée importante du bilan paraclinique de certaines hyperparathyroïdies.

2/ -à l'étude pathogénique des ostéoses généralisées, permettant :

- . de suivre l'évolution avec l'âge du remaniement osseux.
- . de chiffrer certaines influences hormonales et vitaminiques comme nous avons pu le faire dans les ostéomalacies : la résorption, déjà accrue dans les formes non traitées, par hyperparathyroïdie secondaire probable, est très élevée après vitaminothérapie D.
- . d'effectuer les corrélations histo-biologiques précises analogues à celles que nous avons faites entre l'intensité de la résorption d'une part, l'hydroxyprolinurie et la calcémie d'autre part.
- . de tenter des corrélations histo-radiologiques comme celles effectuées entre la masse osseuse iliaque d'une part, le rapport cortico-diaphysaire fémoral et "l'indice radiologique vertébral" d'autre part.

3/ -à l'étude de l'efficacité des thérapeutiques anabolisantes ou reminéralisantes dans les ostéoporoses, et la vitamine D dans les ostéomalacies.

VU, le Doyen :
Pour le Doyen,

L'Assesseur,
M. LEVRAT

Le Président de la Thèse :
Pr P-RAVAULT

VU et permis d'imprimer
LYON, le 1er Septembre 1967

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AMPRINO (R.). Aspetti del metabolismo minerale dello scheletro analizzati con l'assorbimento dei raggi Roentgen. Arch. Putti Chir. Organi Mov., 2, 173-83. 1952.
- AMPRINO (R.), ENGSTRÖM (A.). Studies of X-ray absorption and diffusion in bone. Acta Anat., 15, 1022. 1952.
- AMPRINO (R.), MAROTTI (G.). A topographic quantitative study of bone formation and reconstruction. Bone and Tooth, 21-33. Pergamon Press-Oxford. 1964.
- AREY (L.B.). The origin, growth and fate of osteoclasts and their relation to bone resorption. Am. J. Anat., 26, 315. 1960.
- ARNOLD (J.S.). The quantitation of bone mineralization as an organ and tissue in osteoporosis. Dynamic Studies of Metabolic Bone Disease. F.A. Davis, Philadelphia, 59-76. 1964.
- ASCENZI (A.). La structure du tissu osseux au microscope électronique. Scientia Med. Ital., 3, 696-734. 1955.
- ASCENZI (A.). Etude du tissu osseux par la microscopie électronique; in L'Ostéoporose; Masson & Cie ed., Paris, 42-55. 1964.
- ASCENZI (A.), BONUCCI (E.), STEVE BOCCIARELLI (D.). Etude au microscope électronique de la matrice ossifiable; in L'Ostéomalacie; Masson & Cie ed., Paris, 77-97. 1967.
- ASLING (C.W.), SIMPSON (M.E.), LI (C.H.), EVANS (H.M.). Differences in the response to growth hormone of the rat's proximal and distal tibial epiphyses. Anat. Rec., 107, 399. 1950.
- ATKINSON (P.J.). Changes in resorption spaces in femoral cortical bone with age. J. Path. Bact., 89, 173-8. Jan. 1965.
- BABAIANTZ (L.). Les ostéopathies atrophiques. J. Radiol. Electrol., 78, 333. 1948.
- BALL (J.). Histological diagnosis in metabolic bone disease; in Bone Metabolism, Pitman Medical Publishing Co. London, 31-35. 1963.
- BARNETT (E.), NORDIN (B.E.C.). Radiological diagnosis of osteoporosis, new approach. Clin. Radiol., 11, 166-174. 1960.
- BARNICOT (N.A.). The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. J. Anat., 82, 233. 1948.
- BARNICOT (N.A.). The local action of calciferol and oestradiol on bone. J. Anat., 85, 120-134. 1951.
- BAUD (C.A.). Morphologie et structure inframicroscopique des ostéocytes. Acta Anat., 51, 209-225. 1962.
- BAUD (C.A.), DUPONT (D.H.). Action des hormones sur le tissu osseux. Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 9, 224-231. 1964.

- BAUD (C.A.), DUPONT (D.H.). Le remaniement osseux périlacunaire. Comptes rendus Acad. Sc. Paris, 260, 1483-84. Fév. 1965.
- BAUD (C.A.), DUPONT (D.H.). La structure submicroscopique des ostéocytes en rapport avec leur fonction. in Calcified Tissues, Coll. Colloq. Univ. Liège, 31-38. 1965.
- BECK (J.S.), NORDIN (B.E.C.). Histological assessment of osteoporosis by iliac crest biopsy. J. Path. Bact., 80, 391-399. 1960.
- BELANGER (L.F.), MIGICOVSKI (B.B.). Comparative effects of vitamin D, calcium, cortisone, hydrocortisone, and norethandrolone on the epiphyseal cartilage and bone of rachitic chicks. Developmental Biol., 2, 239. 1960.
- BELANGER (L.F.), ROBICHON (J.), MIGICOVSKY (B.B.), COPP (D.H.), VINCENT (J.). Resorption without osteoclasts (osteolysis). in Mechanisms of hard tissue destruction. R.F. Sognnaes ed. Am. Ass. Adv. Sci. Washington, 531-556, 1963.
- BELANGER (L.F.). Osteolysis : an outlook on its mechanism and causation. In the parathyroid glands; ultrastructure, secretion and function; P.J. Gaillard, R.V. Talmage, A.M. Dudy ed., the University of Chicago Press. 1965.
- BELANGER (L.F.), SEMBA (T.), TOLNAI (S.). The two faces of resorption. Calcified Tissues 1965. Proceedings of the 3^e European Symposium on calcified tissues. Davos. Owen ed. Springer Verlag. Berlin. Heidelberg. New York. 1965.
- BERNARD (J.), LAVAL-JEANTET (M.). L'épaisseur relative de la corticale du tibia. Application à l'évaluation de l'ostéoporose et de l'ostéosclérose. Presse Méd., 70, 889-90. 1962.
- BEVELANDER (G.), NAKAHARA (H.), ROLLE (G.K.). Inhibition of skeletal formation in the chick embryo following administration of tetracycline. Nature London., 184, 728-729, 1959.
- BEVELANDER (G.), GOSS (R.J.). Influence of tetracycline on calcification in normal and regenerating teleost scales. Nature London., 193, 1098-1099. 1962.
- BIED (J.Ch.). L'ostéoporose de la polyarthrite rhumatoïde. Thèse Lyon N° 161. 1966.
- BIRKENHAGER-FRENKEL (D.H.), GROEN (J.J.), BEDIER DE PRAIRIE (J.A.), OFFERIJNS (F.G.). A simple physico-chemical method of assessment of osteoporosis. Voeding, 22, 634-639. 1962.
- BOHATIRCHUK (F.). A study of bone resorption and the "osteoclast" problem by stain historadiography. Amer. J. Anat., 113, 117-37. Jul. 1963.
- BOHATIRCHUK (F.). Calciolysis as the initial stage of bone resorption. A stain historadiographic study. The American Journal of Medicine, 41, 5, 836-846. Nov. 1966.
- BORDIER (Ph.), MATRAJT (H.), MIRAVET (L.), HIOCO (D.). Mesure histologique de la masse et de la résorption des travées osseuses. Path.-Biol., 12, 23-24, 1238-1243. 1964.

- BORDIER (Ph.). Les ostéoporoses survenant chez des gastrectomisés ou des cirrhotiques (Rapport de 12 observations) in L'ostéoporose, Masson ed. Paris, 149-165. 1964.
- BORDIER (P.), MATRAJT (H.), MIRAVET (L.), HIOCO (D.). Mesure histologique de la résorption osseuse dans l'ostéoporose : étude préliminaire. Calcified Tissues. Coll. Coll. Univ. Liège N°31, 39-50, 1965.
- BUDY (A.M.). Radioactive oestrogens and bone. In Radioisotopes and bone. Oxford, Blackwell, ed., 227. 1962.
- CABRINI (R.L.), SCHAJOWICZ (F.), MEREA (C.). Histoencyzmologie behaviour of the giant cell of foreign body granuloma as compared with the osteoclast. Experientia, 18, 322. 1962.
- CALDWELL (R.A.), COLLINS (D.H.). Assessment of vertebral osteoporosis by radiographic and chemical methods post mortem. J. of Bone and Joint Surgery, 43, B2, 346. 1961.
- CAMERON (D.A.), PASCHALL (H.A.), ROBINSON (R.A.). The ultrastructure of bone cells. In Bone Biodynamics. Frost (H.M.). Boston. Little, Brown & Cie ed., 91. 1963.
- CARLSSON (A.), HOLLUNGER (G.). The effect of vitamin D on the citric acid metabolism. Acta Physiol. Scand., 31, 317-33. 1954.
- CARNEIRO (J.), LEBLOND (C.P.). Role of osteoblasts and odontoblasts in secreting the collagen of bone and dentin, as shown by radioautography in mice given tritium-labelled glycine. Exp. Cell Res., 18, 291. 1959.
- CARTIER, PICARD. La minéralisation du cartilage ossifiable. Bull. Soc. Chim. Biol., 37, 1159-68, 1955.
- CHAPUY (P.). L'Ostéomalacie. Thèse Lyon. 1966.
- CHATIN (B.). L'Ostéoporose sénile et l'absorption calcique. Thèse Lyon. 1965.
- COBB (W.M.). Problems of aging. Lansing ed. Baltimore. Williams and Williams, 791. 1952.
- CRAWFORD (J.D.), GRIBETZ (D.), DINER (W.C.), HIRST (P.), CASTELMAN (B.). Endocrinology, 61, 59. 1957.
- CRETIN (A.). Contribution histochimique à l'étude de la construction et de la destruction osseuse. Presse Médicale, 59, 1240-1242. 1951.
- DALLEMAGNE (M.J.), RICHELLE (L.). Le tissu osseux : structure et métabolisme. Presse Méd., 73, 33, 1915-1920. 1965.
- DELESSE (M.). Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches C.R. Acad. Sci. Paris, 25, 544-552. 1847.
- DE VOOGD VAN DER STRAATEN (W.A.). Some data concerning the mode of action of parathyroid hormone on bone tissue. Gen. and Comp. Endocrinology, 3, 737. 1963.

DINGLE (J.T.). Action of vitamin A on the stability of lysosomes in vivo and in vitro. In Lysosomes. A.V.S. de Reuck, M.P. Cameron. J. and A. Churchill. London. 1963.

DUDLEY (H.R.), SPIRO (D.). The fine structure of bone cells. J. Biophys. Biochem. Cytol.,11,627-649, Déc. 1961.

DUFOUR (J.J.). Etat préfracturaire du col fémoral. Helv. Chir. Acta,19,15-52. 1952.

DUPONT (D.H.). Contribution à l'étude de la croissance et du remaniement osseux chez la souris. Rev. Suisse Zool.,17. 1964.

DURIEZ (J.), GHOSEZ (J.P.). La résorption ou lyse périostéocytaire et son rôle possible dans la destruction du tissu osseux. Presse Méd.,73,45,2581-2586. 1965.

DURIEZ (J.), CAUCHOIX (J.). Le rôle des ostéocytes dans la résorption du tissu osseux. Presse Méd.,75,25,1297-1302. 1967.

EISENBERG (E.). Effect of steroids on calcium dynamics. Biological activities in relation to cancer. Acad. Press ed. New-York. 1960.

ENGSTROM (A.), WELIN (S.). A method for the quantitative roentgenological determination of the amount of calcium salts in bone tissue. Acta Radiol. Stockl.,31,483-502. 1949.

ENGSTRÖM (G.W.), DE LUCA (H.F.). The action of vitamin D in vivo and in vitro on the release of calcium from kidney mitochondria. J. Biol. Chem.,237,974-975. 1962.

ENLOW (D.H.). Principles of bone remodeling. Charles C. Thomas. Springfield. 1963.

EPKER (B.N.), FROST (H.M.). Aging and the kinetics of human osteon formation. Journ. of the American Geriatrics Society, XII,5,401-409. May 1964.

EPKER (B.N.), FROST (H.M.). Correlation of bone resorption and formation with the physical behavior of loaded line. Journ. of Dent. Research,44,1,33. 1965a.

EPKER (B.N.), FROST (H.M.). A histological study of remodeling at the periosteal, haversian canal, cortical endosteal, and trabecular endosteal surfaces in human rib. The Anat. Record,152,2, 129. 1965b.

EPKER (B.N.), KELIN (M.), FROST (H.M.). Magnitude and location of cortical bone loss in human rib with aging. Clin. Orthopaedics, 41,198. Lippincott Co. 1965c.

FELL (H.B.), THOMAS (L.). The influence of hydrocortisone on the action of excess vitamin A on limb bone rudiments in culture. J. Exp. Med.,114,343-362. 1961.

FERNANDEZ-MORAN (J.), ENGSTRÖM (A.). Ultrastructural organization of bone. Nature,178,494-495. 1956.

FIRSCHEIN (H.E.). Parathyroid hormone and vitamin D. J. Chronic. Dis.,16,283-290. 1963.

- FITTON-JACKSON (S.). Fibrogenesis and the formation of matrix. In Bone as a tissue, publ. by K. Rodahl, J.T. Nicholson and E.M. Brown, 165. Mc Graw-Hill. New-York. 1960.
- FLEISCH (H.). Role of nucleation and inhibition in calcification. Clin. Orthop., 32, 170-180. 1964.
- FOSTER (G.V.), DOYLE (F.H.), BORDIER (P.), MATRAJT (H.). Effects of thyrocalcitonin on bone. The Lancet, 7479, 1428-1431. Dec. 1966.
- FROST (H.M.). Measurement of osteocytes per unit volume and volume components of osteocytes and canaliculae in man. Henry Ford Hospital Med. Bull., 8, 208. 1960a.
- FROST (H.M.). A new bone affection : feathering. The Journ. of Bone and Joint Surgery, vol. 42 A, 3, 447-456. 1960b.
- FROST (H.M.), VILLANUEVA (A.R.). Measurement of osteoblastic activity in diaphyseal bone. Stain Technol., 35, 179. 1960c.
- FROST (H.M.). In vivo osteocyte death. J. Bone Jt Surgery, 42 A, 138. 1960d.
- FROST (H.M.). Thickness of osteoid seams in human beings. Clinical Orthopaedics, 25. J.B. Lippincott Company. 1962a.
- FROST (H.M.), VILLANUEVA (A.R.). Human osteoclastic activity : qualitative histological measurement. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 10, 2, 229. 1962b.
- FROST (H.M.). Specific surface and specific volume of normal human lamellar bone. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 10, 3, pt. 1. 1962c.
- FROST (H.M.). Dynamics of bone remodeling. Internat. Symposium on Bone Biodynamics, March 20, 21, 22. 1963a.
- FROST (H.M.). Cell generation systems : a new concept in medicine. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 11. Dec. 1963b.
- FROST (H.M.). Osteoporoses : their nature and pathogeneses. The Journal of the Michigan State Medical Society, 62, 278-82. 1963c.
- FROST (H.M.). Mathematical elements of lamellar bone remodeling. Charles C. Thomas ed. Springfield. Illinois, 10, IX, 127. 1964a.
- FROST (H.M.). An analysis of the relative complexity of cell system dynamics in bone. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 13, 271-283. 1965a.
- FROST (H.M.). A synchronous group of mammalian cells whose in vivo behavior can be studied. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 13. June 1965b.
- FROST (H.M.). The dynamics of human osteoid tissue. L'Ostéomalacie. Masson & Cie. Paris. 3. 1967.
- GAILLARD (P.J.). Hypophysial epithelium and osteoblasts grown together in vitro. Ned. T. Geneesk, 78, 609. 1934.
- GLIMCHER (M.J.). Molecular biology of mineralized tissues with particular reference to bone. Rev. Mod. Phys., 31, 359-93. 1959.

- GLIMCHER (M.J.). Specificity of the molecular structure of organic matrices in mineralization. Calcification in Biological Systems. R.F. Sognnaes ed. Washington. D.C. Amer. Ass. Advanc. Sci., 421-87. 1960.
- GLIMCHER (M.J.), KRANE (S.M.). Studies of the interactions of collagen and phosphate. Radioisotopes and Bone. Blackwell sc. Publ. Oxford. 393. 1962.
- GONZALES (F.), KARNOVSKY (M.J.). Electron microscopy of osteoclasts in healing fractures of rat bone. J. Biophys. Biochem. Cytol., 9, 299-316. 1961.
- GUICHARD (A.). A propos de l'ostéoporose diffuse de l'adulte. Rev. Lyon. Med., 4, 345-354. 1955.
- HANCOX (N.), BOOTHROYD (B.). Motion picture and electron microscope studies on the embryonic avian osteoclast. J. Biophys. Biochem. Cytol., 11, 651-661. 1961.
- HANCOX (N.), BOOTHROYD (B.). Structure-function relationships in the osteoclast. In Mechanisms of Hard Tissue Destruction. Sognnaes R.F. ed. Washington. Amer. Ass. Advanc. Sci., 497. 1963.
- HARTLES (R.L.). A reappraisal of the evidence linking vitamin D, parathormone and citrate with bone resorption and remodeling. In Calcified Tissues. Coll. Colloq. Univ. Liège, 93-106. 1965.
- HATTNER (B.S.), FROST (M.D.). An equation for the mesenchymal cell activation function in the lamellar bone remodeling equations. In Henry Ford Hosp. Med. Bull., 11. Dec. 1963.
- HEANEY (R.P.). A unified concept of osteoporosis. Americ.J. Med., 39, 877-880. Dec. 1965.
- HENNIG (A.). A critical survey of volume and surface measurement in microscopy. Zeiss Wekzeit schrift., 30, 78. 1958.
- HEUCK (F.). Ergebnisse der Mikroradiographie des gesunden und kranken Knochens. II° Congrès International de Radiologie. Rome. Sept. 1965.
- HUBER (L.), ROUILLER (C.). Les fibrilles collagènes de l'os. Experientia, 7, 338-343. 1951.
- IRVING (J.T.). Histochemical changes in the early stages of calcification. Clin. Orthopaed., 17, 92. 1960.
- JACKSON (D.S.), BENTLEY (J.P.). On the nature of the extractable collagens. J. Biophys. Biochem. Cytol., 7, 37-42. 1960.
- JACKSON (S.F.), SMITH (R.H.). Studies on the biosynthesis of collagen. J. Biophys. Biochem. Cytol., 3, 897-912. 1957.
- JEE (W.S.S.), ARNOLD (J.S.). Haversian system growth and formation in rabbits. Anat. Rec., 115, 276. 1953.
- JEE (W.S.S.), NOLAN (P.D.). Origin of osteoclasts from the fusion of phagocytes. Nature, 200, 225. 1963.
- JOHNSON (L.). Armed forces Inst. Path. Personal communication. 1962.

JOWSEY (J.), ROWLAND (R.E.), MARSHALL (J.H.), Mc LEAN (F.C.). The effect of parathyroidectomy on haversian remodeling of bone. *Endocrinology*, 63, 903-908. 1958.

JOWSEY (J.). Age changes in human bone. *Clin. Orthop.*, 17, 210. 1960.

JOWSEY (J.). Variations in bone mineralisation with age and disease. *Bone Biodynamics. Symp. Henry Ford Hosp. Little Brown. Boston.* 1963.

JOWSEY (J.), RIGGS (B.L.), KELLY (P.J.). Mineral metabolism in osteocytes. *Proc. Mayo Clinic*, 39, 480-484. 1964.

JOWSEY (J.). Etudes microradiographiques de l'os normal et de l'os ostéoporotique. *J. of Bone and Joint Surgery. Amer.*, 47, 785-806. Juin 1965.

JOWSEY (J.), KELLY (P.J.), RIGGS (B.L.), BIANCO (J.), SCHOLZ (A.), GERSHON-COHEN (J.). Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bones. *Journ. of Bone and Jt Surgery*, 47 A, 785. 1965.

JOWSEY (J.). Quantitative microradiography. A new approach in the evaluation of metabolic bone disease. *American Journ. Med.*, 40, 485-491. April 1966.

JULIANI (G.), COMINO (E.), TETTONI (E.). Les mesures de l'épaisseur de l'os compact diaphysaire permettent-elles une évaluation radiologique de l'ostéoporose ? *Le Concours Médical*, 888. 19 Fev. 1966.

JUSTER (M.), FISCHGOLD (H.). Corrélation entre les images microscopiques et radiologiques de la même tranche osseuse. *Presse Med.*, 68, 58, 2298-2299. 1960.

JUSTER (M.), LAVAL-JEANTET (M.), OLIGO (N.). Coloration et microradiographie, une nouvelle technique d'étude de l'os non décalcifié. *J. de Microscopie*, 4, 4, 461-484. 1965.

JUSTER (M.), OLIGO (N.), LAVAL-JEANTET (M.). Liséré préosseux et tissu ostéoïde. In *L'Ostéomalacie*, D.J. Hioco. Masson & Cie ed. Paris, 39-63. 1967.

KELIN (M.), FROST (H.M.). Evidence of periodic changes in the rate of formation of individual osteons in human bone. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.*, 12, 4, pt 2, 565. 1964a.

KELIN (M.), FROST (H.M.). Aging and the kinetics of human osteon formation. *Journ. Gerontol.*, 19, 3, 31. 1964b.

KEMBER (N.F.). Cell division in enchondral ossification. *J. Bone Joint Surg.*, 42 B, 824. 1960.

KLEIN (M.), VILLANUEVA (A.R.), FROST (H.M.). A quantitative histological study of rib from 18 patients treated with adrenal cortical steroids. *Acta Orthop. Scandinav.*, 1°, 35, 171-184. 1965.

KNESE (K.H.). Cytogenesis of osteoblasts. In *L'Ostéomalacie*. Masson ed. Paris, 67. 1967.

- KOBURG (E.). Autoradiographische Untersuchungen zum Eiweisstoffwechsel der Zellen des Knorpels und Knochens. Beitr. path. Anat., 124,108-135. 1961.
- KÖLLIKER (A.). Die normale Resorption des Knochengewebes und ihre bedeutung für die Entstehung der typischen Knochenformen, 83 p. Leipzig. F.C.W. Vogel. 1873.
- KOWALEWSKI (K.), MORRISON (R.T.). The effect of certain androgenic steroids on the uptake of radiosulphur in a healing fractured bone in the rat. Canad. J. Biochem., 35, 771-6. 1957.
- KOWALEWSKI (K.). Uptake of radiosulphur in growing bones of cockerels treated with cortisone and 17-ethyl-19-nortestosterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97, 432. 1958.
- KOWALEWSKI (K.), GORT (J.). An anabolic androgen as a stimulant of bone healing in rats treated with cortisone. Acta Endocrin., 30, 273. 1959.
- KRANE (S.M.), PARSONS (V.), GLIMCHER (M.J.). Biochemical processes in the mineralization of organic matrices. In L'Ostéomalacie. Masson ed. Paris, 159. 1967.
- LACROIX (P.). Sur le métabolisme du calcium dans l'os compact du chien adulte. Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 18, 489-96. 1953.
- LACROIX (P.). Radiocalcium and radiosulphur in the study of bone metabolism at the histological level. In Proc. Radioisotope Conf. Butterworth's. London, 134-137. 1954.
- LANDRY (M.), coll. Influence de l'immobilisation sur la formation osseuse évaluée par incorporation osseuse de tetracycline - OP -. J. of Bone and Joint Surgery. Brit., 46, 746-771. Nov. 1964.
- LAPIERE (C.M.). Remodeling of the bone matrix. Calcified Tissues 1965. Proc. of the 3^o Europ. Symposium on calcified tissues. Davos. 1965.
- LAVAL-JEANTET (M.), MATRAJT (H.), JUSTER (M.), HIOCO (D.). Micro-radiographie et microdensitométrie de l'ostéomalacie. In L'Ostéomalacie. Masson ed. Paris, 137. 1967.
- Mc LEAN (F.C.). Internal remodeling of compact bone in calcified tissues. Coll. Colloque Univ. de Liège, 1-9. 1965.
- LEJEUNE (E.), RUITTON (P.), NOEL (G.), VOLLE (L.), BOUVIER (M.), BERTRAND (J.N.), GRABER-DUVERNAY (B.). Le dosage de l'hydroxyprolinurie en rhumatologie. Rev. du Rhumatisme, 33, 1-2, 30-38. 1966.
- LINDAHL (O.), LINDGREN (A.G.). Grading of osteoporosis in autopsy specimens. A new method. Acta Orthop. Scand., 32, 85-100. 1962.
- LITTLE (K.). Bone resorption and osteoporosis. Lancet, 2, 752-56. 12 Oct. 1963.
- LÖE (H.). Bone tissue formation. Acta Odont. Scand., 159, 17, 325-427. 1959.

- MATRAJT (H.), LAVAL-JEANTET (M.), JUSTER (M.). Etude histochemique et microradiographique de l'os non déminéralisé. In l'Ostéoporose. D.J. Hioco. Masson & Cie ed. Paris, 7-24. 1964.
- MATRAJT (H.), HIOCO (D.). Solochrome cyanine R as an indicator dye of bone morphology. Stain Technol., 41, 2, 97-100. 1966.
- MATRAJT (H.), BORDIER (P.), HIOCO (D.). Mesures histologiques semi-quantitatives dans 17 observations d'ostéomalacies nutritionnelles et rénales. Influence de la vitamine D. In l'Ostéomalacie. Masson & Cie ed. Paris, 101. 1967
- MAZABRAUD (A.). Etudes histologiques dans l'ostéoporose. In l'Ostéoporose. Masson & Cie ed. Paris, 1964.
- MEEMA (H.E.). Cortical bone atrophy and osteoporosis as a manifestation of aging. Amer. J. Roentgenol., 89, 1287-1295. 1963.
- MEYER (A.). Recherches sur l'infrastructure du tissu osseux à l'état normal et au cours de l'ostéoporose post-traumatique. Thèse Strasbourg. Alsatia Colmar ed., 56 p. 1960.
- MEYER (A.). Recherche sur l'infrastructure du tissu osseux à l'état normal et pendant l'OP post-traumatique. Arch. Anat. Strasbourg., 44, 101-148. 1961.
- MILCH (R.A.), RALL (D.P.), TOBIE (J.E.). Fluorescence of tetracycline antibiotics in bone. J. Bone Jt Surg., 40 A, 897-910. 1958.
- MITROVIC (D.), MAZABRAUD (A.), SEZE (S. de). Remarques cytochimiques et cytologiques sur les ostéoblastes. Annales Ana. Path. Paris., 9, 295-308. Juillet-Sept. 1964.
- MJÖR (I.A.). Microradiography of partially decalcified bone tissue. Acta Anat., 53, 259-267. 1963.
- NEUMAN (M.). Acquisitions récentes sur les ostéoporoses. Presse Med., 74, 8. 12 Fev. 1966.
- NEUMAN (W.F.), NEUMAN (M.W.). The chemical dynamics of bone mineral. Chicago. University of Chicago Press. 1958.
- NICHOLS (G.J.) and all. Osteoporosis : a disorder of bone cell metabolism. Fed. Proc., 25, 922-7. May-June 1966.
- NORDIN (B.E.C.), DALLAS (I.), Mac GREGOR (J.), SMITH (D.A.). The pathogenesis of osteoporosis. In l'Ostéoporose. Masson ed. Paris, 216-233. 1964.
- NORDIN (B.E.C.), SMITH (D.A.), Mc FADYEN (I.), JOHNSTON (S.). The relation between urinary hydroxyproline and calcium balance in osteoporosis. Calcified Tissues 1965. Collect. Coll. Univ. Liège N° 31., 431. 1965.
- Les Ostéoporoses. Symposium Biarritz, 4-5 Juin 1966. Semaine des Hôpitaux de Paris, 42° Année. 30 Nov. 1966.
- OWEN (M.), MACPHERSON (S.). Cell population kinetics of an osteogenetic tissue. II. J. Cell Biol., 19, 33. 1963.
- OWEN (M.). Cell differentiation in bone. In Calcified Tissues. Coll. Colloq. Univ. Liège., 11-22. 1965.

- PANSU (D.), VIGNON (G.), BOLOT (F.), CHAPUY (M.). Le syndrome phosphocalcique dans l'ostéoporose sénile. Etude statistique de 100 observations. In l'Ostéoporose. Masson ed. Paris, 176-190. 1964.
- PEACHEY (L.D.). Accumulation of divalent ions in mitochondrial granules of intact cells. Proc. 5° Int. Congr. Electr. Micr. Philadelphia, 2, 00-3. 1962.
- PEACHEY (L.D.). Electron microscopic observations on the accumulation of divalent cations in intramitochondrial granules. J. Cell Biol., 20, 95-111. 1964.
- PONLOT (R.). Le radiocalcium dans l'étude des os. Masson & Cie ed. Paris. 1960.
- RASMUSSEN (H.), ARNAUD (C.). Parathyroïd hormone and vitamin D. In L'Ostéomalacie. Masson ed. Paris, 221-236. 1967.
- REVEL (J.P.), HAY (E.D.). An autoradiographic and electron microscopic study of collagen synthesis on differentiating cartilage. Z. Zellforsch., 61, 110-144. 1963.
- RICH (A.), CRICK (F.H.C.). The molecular structure of collagen. J. Mol. Biol., 3, 483-506. 1961.
- ROBISON (R.). The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. Biochem. J., 17, 286-293. 1923.
- ROBINSON (R.A.), WATSON (M.L.). Crystal collagen relationships in bone as observed in the electron microscope. Ann. N.Y. Acad. Sci., 60, 596-628. 1955.
- ROBINSON (R.A.). Electron microscopy of bone. Radioisotopes and Bone. Blackwell Scient. Public. Oxford., 467. 1962.
- ROBINSON (R.A.). Bone matrix. Tumors of bone and soft tissue. Year Book Med. Publ. Chicago., 229. 1963.
- ROBINSON (R.A.). Morphologie des ostéoblastes, ostéocytes et ostéoclastes avec remarques sur leur fonction. In Tumors of Bone and soft tissue. Year Book Med. Publ. Chicago. 1963.
- RUBENS-DUVAL (A.). Anatomie pathologique des ostéopathies décalcifiantes diffuses. Revue du Praticien, IX, 10, 1053. 1959.
- SALO (T.P.). The interaction of metaphosphate with collagen and deaminized collagen. J. Amer. Leather Chemists Ass., 45, 752-761. 1950.
- SAVILLE (P.D.). Cited by Bronner in Radioisotopes and bone. Blackwell Sc. Publ. Oxford., 462. 1962.
- SAVILLE (P.D.). Modifications dans la "masse" osseuse par l'âge et par l'alcoolisme. J. Bone and Jt Surgery. Amer., 492-499. Avril 1965.
- SCHEN (S.), VILLANUEVA (A.R.), FROST (H.M.). Number of osteoblasts per unit area of osteoid seam in cortical human bone. Canad. J. Physiol. Pharmacol., 43, 319-325. Mars 1965.

- SEDLIN (E.D.), FROST (H.M.), VILLANUEVA (A.R.). Age changes in resorption in human rib cortex. *Journ. of Gerontology*, 18, 4, 345. Oct. 1963a.
- SEDLIN (E.D.), VILLANUEVA (A.R.), FROST (H.M.). Age variations in the specific surface of Howship's lacunae as an index of human bone resorption. *The Anatomical Record*, 146, 3, 201-207. July 1963b.
- SEZE (S. de), RYCKEWAERT (A.). *Maladie des os et des articulations*. Coll. Med. Chirurg. Flammarion ed. 7.
- SHELDON (H.). *Proc. Eur. Reg. Conf. on Electron Microscopy*. Delft., 786, 1960.
- SHELDON (H.), KIMBALL (F.B.). Studies on Cartilage III. The occurrence of Collagen within vacuoles of the Golgi apparatus. *J. Cell Biology*, 12, 599-613. 1962.
- SISSONS (H.A.). Osteoporosis of cushing's syndrome. In *Bone as a Tissue*, ed. by K. Rodahl, J.T. Nicholson and E.M. Brown. Blakiston., 3-17. 1960.
- SISSONS (H.A.). Age changes in the structure and mineralization of bone tissue in man. *Radioisotopes and Bone*. Blackwell Sc. Publ. Oxford., 443. 1962.
- SISSONS (H.A.). Structural aspects of bone. In *Bone Metabolism*. London. Pitman Medical Publishing Co., 1-11. 1963.
- SISSONS (H.A.). Histological studies of normal and osteoporotic bones. In *L'Ostéoporose*. D.J. HIOCO. Masson ed. Paris. 1964.
- SISSONS (H.A.). Osteoporosis - Some structural aspects. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 58, 435-36. June 1965.
- SISSONS (H.A.), HOLLEY (K.J.), HEIGHWAY (J.). Normal bone structure in relation to osteomalacia. In *L'Ostéomalacie*. Masson & Cie Paris, 19. 1967.
- SMITH (J.W.). Age changes in the organic fraction of bone. *Journ. Bone Jt Surgery*, 45 B, 761. 1963.
- SOBEL (A.E.), BURGER (M.), DEANE (D.C.). Studies in the mechanism responsible for initiation of mineralization. *J. of Clin. and Lab. Invest.*, 10. 1957.
- SPECKMAN (T.W.), NORRIS (W.P.). Bone crystallites as observed by use of the electron microscope. *Science*, 126, 753. 1957.
- SPENCER (A.T.). A histochemical study of long bones in osteogenesis imperfecta congenita. *J. Path. Bact.*, 83, 423-427. 1962.
- STEENDIJK (R.). Studies on the mechanism of the fixation of the tetracyclines to bone. In *Bone and Tooth*. Pergamon Press., 49-63. 1964.
- STOREY (E.). Bone changes associated with cortisone administration in the rat. Effect of variations in dietary calcium and phosphorous. *Brit. J. Exp. Path.*, 41, 207. 1960.

- TAKAHASHI (H.), EPKER (B.N.), HATTNER (R.), FROST (H.M.). Evidence that bone resorption precedes formation at the cellular level. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 12, 359. 1964.
- TAYLOR (T.C.), EPKER (B.N.), FROST (H.M.). The appositional rate of Haversian and endosteal bone formation measured in tetracycline labeled human ribs. The Journ. of Lab. and Cl. Medicine, 67, 4, 633-639. April 1966.
- TETTONI (E.), COMINO (E.), PERAZZO (S.). Intorno alla valutazione radiologica dell'osteoporosi. Minerva Radiol., 9, 5, 13-175. 1964.
- TONNA (E.A.). Use of tritiated thymidine for the study of the origin of the osteoclast. Nature, 190, 459. 1961.
- TRISTAM (G.R.). Collagen, an intercellular macromolecule. Calcified Tissues. Collect. Coll. Univ. de Liège, 31, 215. 1965.
- TROTTER, BROMAN (M.G.), PETERSON (R.). Densities of bones of white and negro skeletons. J. Bone and Jt Surg., 41 A, 50-58. 1960.
- TRUETA (J.). The vascular rule in calcification and osteogenesis. Radioisotopes and Bone. Blackwell Sc. Public. Oxford., 371-391. 1962.
- URIST (M.R.), MAC DONALD (N.S.), MOSS (M.J.), SKOOG (W.A.). Rarefying disease of the skeleton. In Mechanisms of hard tissue destruction. R.F. Sognnaes. Am. Ass. Adv. Sci. Washington., 385. 1963.
- VAES (G.), NICHOLS Jr (G.). Effect of a massive dose of parathyroid extract on bone metabolic pathways. Endocrinology, 70, 546-555. 1962.
- VAES (G.). Hydrolytic enzymes and lysosomes in bone cells in Calcified Tissues. Coll. Colloques Univ. de Liège., 51-62. 1965.
- VAES (G.). Processus biochimiques de résorption osseuse. In L'Ostéomalacie. Symposium publié par D.J. Hioco. Masson & Cie ed. 185-196. 1967.
- VAN DER HEUL (R.O.), VAN DER SLUYS VEER (J.), SMEENK (D.). Histological aspects of osteoporosis. In L'Ostéoporose. D.J. Hioco. Masson ed. Paris. 1964.
- VIGNON (G.). Ostéoporose et ostéomalacie sénile. Rev. Geront. Expr. Fçse, 311-317. Oct. 1964.
- VIGNON (G.). L'ostéoporose de la ménopause. Rev. Lyonnaise de Médecine, 14, 12, 529-538. 30 Juin 1965.
- VILLANUEVA (A.R.), SEDLIN (E.D.), FROST (H.M.). Variations in osteoblastic activity with age by the osteoid seam index. The Anatomical Record, 146, 3. July 1963.
- VILLANUEVA (A.R.), KLEIN (M.), FROST (H.M.). Effect of adrenal-corticoid hormones on human lamellar bone : quantitative histological measurements of resorption and formation indices. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 12, 63. Mars 1964a.
- VILLANUEVA (A.R.), FROST (H.M.). Aging changes in the kinetics of lamellar bone resorption in normal rib. J. Geront. in press. 1964b.

- VINCENT (J.). Recherches sur la constitution de l'os adulte. Thèse Univ. de Louvain. Arscia. Bruxelles. 1955.
- VINCENT (J.). Microradiographie des lamelles de l'os haversien. Arch. Biol., 69, 561-575. 1958.
- VIRTAMA (P.), KALLIO (E.). Ann. Med. Exp. Fenn., 39, 154. 1961.
- VIRTAMA (P.), TELKKA (A.). Cortical thickness as an estimate of mineral content of human humerus and femur. Brit. J. Radiol., 35, 632-633. Sept. 1962.
- VOSE (G.P.). Quantitative microradiography of osteoporotic compact bone. Clin. Orthop., 24, 206-212. 1962.
- VOST (A.). Osteoporosis : a necropsy study of vertebral and iliac crest. Amer. J. Pathol., 43, 143-151. Aug. 1963.
- WALKER (D.G.). Citric acid cycle in osteoblasts and osteoclasts. A histochemical study of normal and parathormone treated rats. Bull. Johns Hopkins Hosp., 108, 80. 1961.
- WARNER (S.P.). Hydrolytic enzymes in osteoclasts cultured in vitro. Journ. Roy. Micro. Soc., 83, 397-403. Dec. 1964.
- WEATHERELL (J.A.), BAILEY (P.J.), WEIDMANN (S.M.). Sulphated mucopolysaccharides and calcification. Bone and Tooth, Pergamon Press, 227-230. 1964.
- WEINMANN (J.P.), SICHER (H.). Bone and bones. Fundamentals of bone biology. 2^o Edition. The C.V. Mosby Company. St Louis. 1955.
- WOLBACH (S.B.). Controlled formation of collagen and reticulum. A study of the source of intercellular substance in recovery from experimental scorbutus. Am. J. Pathol., 9, suppl., 689-700. 1933.
- YOUNG (R.W.), GREULICH (R.C.). Utilization of glycine in rat enamel matrix - Abstract - I. A.D.R. 40^o meeting. St Louis. 1962.
- YOUNG (R.W.). Histophysical studies on bone cells and bone resorption. In Mechanisms of hard tissue destruction. R.F. Sognnaes ed. A.A.A.S. Washington, 471-496. 1963.
- YOUNG (R.W.). Nucleic acid, protein synthesis and bone. Clin. Orthop., 26, 147. 1963.
- YOUNG (R.W.). Specialization of bone cells. In Bone Biodynamics. Little, Brown & Cie. Boston, 117. 1964.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
<u>I° PARTIE</u> : Etude histologique et histophysiologique du tissu osseux normal.	
A - L'architecture du tissu osseux	5
I - L'os fibreux immature non lamellaire	5
II - L'os adulte lamellaire	5
B - Histologie et histochimie du tissu osseux normal	9
I - L'ostéocyte	9
II - La substance osseuse intercellulaire	19
C - Les témoins histologiques du remaniement osseux	25
I - L'apposition d'os nouveau	26
II - La résorption ostéoclastique	36
III- Histogénèse des cellules osseuses	43
D - Etude quantitative du remaniement osseux	46
I - "Le volume absolu osseux" ou "masse osseuse"	47
II - Etude quantitative du degré de minéralisa- tion de l'os	52
III - Etude quantitative de la résorption ostéoclastique	54
IV - Etude quantitative de l'apposition ostéo- blastique	56
V - Etude quantitative globale du remodelage osseux	62
VI - Régulation hormonale du "bilan" et du "turnover" osseux.	64

2° PARTIE : Travaux personnels.

A	- Matériel et méthodes d'étude	69
I	- Matériel d'étude	69
II	- Méthodes d'étude	71
B	- Résultats globaux	78
I	- L'épaisseur des corticales	78
II	- La masse osseuse de l'os spongieux	82
III	- Corrélations entre les mesures de l'épaisseur des corticales et de la masse osseuse	84
IV	- Essai de corrélation entre la masse osseuse iliaque et "l'indice radiologique vertébral"	88
V	- Les surfaces en résorption	90
C	- Analyse des résultats selon le type d'ostéose étudiée	92
I	- sujets témoins "normaux"	92
II	- Cas pathologiques	96
1.	les ostéoporoses	96
2.	les ostéomalacies	104
3.	la maladie de Paget	106
4.	la maladie de Lobstein	107
5.	Hyperparathyroïdies et biopsie quantitative	108
	TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS	111
	CONCLUSIONS	115
	BIBLIOGRAPHIE	119

CHAPTER I. - General Principles.

1. - Definition of the subject.

2. - Scope of the subject.

3. - Importance of the subject.

4. - History of the subject.

5. - Principles of the subject.

6. - Methods of the subject.

7. - Results of the subject.

8. - Applications of the subject.

9. - Conclusions of the subject.

10. - Summary of the subject.

11. - General remarks on the subject.

12. -

13. -

14. -

15. -

16. -

17. -

18. -

19. -

20. -

21. -

22. -

23. -

24. -

25. -

26. -

27. -

28. -

29. -

30. -

